



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

**Máster Universitario en Investigación Química
y Química Industrial**

***Modificación post-ensamblaje de
metalociclos del tipo PtL mediante CuAAC***

***Modificación post-ensamblaje de
metalociclos do tipo PtL mediante CuAAC***

***Post-assembly modification of PtL
metallacycles by CuAAC***

Autor: Iago Neira García

**Directores: Carlos Peinador Veira
Marcos Daniel García Romero**

**Facultad de Ciencias/CICA(*Centro de Investigaciones Científicas
Avanzadas*)**

Curso: 2015/2016 – Convocatoria: julio



Dr. D. CARLOS PEINADOR VEIRA, Profesor Titular de Universidad, y **Dr. D. MARCOS DANIEL GARCÍA ROMERO**, Profesor Contratado Doctor, pertenecientes al Departamento de Química Fundamental (Área de Química Orgánica) de la Facultad de Ciencias de la Universidade da Coruña,

CERTIFICAN:

Que el trabajo descrito en la presente memoria, titulado **“Modificación post-ensamblaje de metalociclos del tipo PtL mediante CuAAC”**, fue realizado bajo su dirección por **D. IAGO NEIRA GARCÍA** en el laboratorio de Química Orgánica 2 del Departamento de Química Fundamental de la Universidade da Coruña y en el laboratorio QUIMOLMAT 5 del CICA (Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas).

Considerando que constituye un *Trabajo Fin de Máster*, autorizan su presentación dentro del Máster Universitario en Investigación Química y Química Industrial.

Y para que así conste, y surta los efectos oportunos, firman el presente certificado en A Coruña a 8 de julio de dos mil dieciséis.

Dr. D. Carlos Peinador Veira

Dr. D. Marcos Daniel García Romero

Agradecimientos:

A mis directores Marcos D. García Romero y Carlos Peinador Veira por darme la oportunidad de formar parte del grupo de investigación, por resolver las dudas que se me iban planteando a lo largo del desarrollo del proyecto y por proponerme todas esas “ideas de bombero” que son tan fáciles en el papel y tan complejas en el laboratorio.

A todos los compañeros de QUIMOLMAT 5, Eva M. López, Tamara Rama, Arturo Blanco y los compañeros del TFG por tantas anécdotas en el laboratorio, desde conversaciones trascendentales hasta canciones o chistes que animaron tantas tardes de elaboraciones y columnas.

En especial, a mi gran maestra, mejor persona y futura doctora Olaya Domarco. Por todo lo que me ha enseñado, por ayudarme día a día y porque me llevo una gran amiga para toda la vida.

A todos los compañeros del CICA con los que he compartido tantas horas a la comida riéndonos y quejándonos de lo duro que es el trabajo en el laboratorio.

A mis queridos MIQQI's, por haber sufrido conmigo la “gran organización” de este máster interuniversitario.

Al personal del Servicio de Apoyo á Investigación (SAI) de la Universidad da Coruña por su colaboración en la realización de espectros de resonancia magnética nuclear y masas.

A mis amigos, esos que hacen que cuando llegue el fin de semana sea capaz de diferenciar entre una disolución de etanol y un buen copazo.

A mi familia, por su apoyo incondicional y por ayudarme en todo lo que pueden.

Finalmente a ella, esa persona que entró en mi vida y se ha quedado por su generosidad, su paciencia, su cariño diario y por ser la mejor novia del mundo.

A todos ellos, muchas gracias.

Resumen:

En este trabajo se presenta el diseño de una nueva ruta sintética para la obtención de ligandos derivados del *N,N'*-dialquil-4,4'-bipiridinio que presentan dos piridinas libres capaces de coordinar a centros metálicos. Esta metodología sintética permite la mejora substancial del rendimiento de un ligando previamente descrito en la bibliografía. Del mismo modo, el posterior autoensamblaje supramolecular en torno a centros metálicos de Pd(II) y Pt(II) de este ligando, se realiza en medio acuoso sin necesidad del uso de plantilla. Además, se ha extendido dicha ruta sintética para la funcionalización de este tipo de ligandos introduciendo grupos éster y azida en su estructura, preparando, a su vez, nuevos metalociclos funcionalizados de Pd(II) y Pt(II) derivados del ligando con el grupo éster. Todos los ligandos han sido obtenidos mediante la reacción de Zincke como sales orgánicas solubles en medio orgánico o acuoso en función de los contraiones presentes. Asimismo, se ha estudiado la capacidad de los metalociclos formados como receptores de sustratos aromáticos ricos en electrones. Finalmente, Debido al elevado coste sintético y bajo rendimiento obtenido en el ligando, se ha descartado la utilización de la ruta sintética diseñada para la introducción del grupo azida en los metalociclos de este tipo.

Resumo:

Neste traballo preséntase o deseño dunha nova ruta sintética para a obtención de ligandos derivados do *N,N'*-dialquil-4,4'-bipiridinio que presentan dúas piridinas libres capaces de coordinar a centros metálicos. Esta metodoloxía sintética permite a mellora substancial do rendemento dun ligando previamente descrito na bibliografía. Do mesmo xeito, a posterior autoensamblaxe supramolecular en torno a centros metálicos de Pd(II) e Pt(II) deste ligando realízase en medio acuoso sen necesidade do uso de plantilla. Ademais, estendeuse dicha ruta sintética para a funcionalización deste tipo de ligandos introducindo grupos éster e azida na súa estrutura, preparando, a súa vez, novos metalociclos funcionalizados de Pd(II) e Pt(II) derivados do ligando cun grupo éster. Todos os ligandos obtivéronse mediante a reacción de Zincke coma sales orgánicas solubles en medio orgánico ou acuoso en función dos contraíóns presentes. Do mesmo xeito, estudiouse a capacidade dos metalociclos formados coma receptores de

substratos aromáticos ricos en electróns. Finalmente, debido ao elevado coste sintético e baixo rendimento obtido no ligando, descartouse o emprego deste ruta sintética deseñada para a introdución do grupo azida nos metalociclos deste tipo.

Summary:

In this work, a new synthetic route has been designed to obtain *N,N'*-dialkyl-4,4'-bipyridinium-based ligands with two coordinating free nitrogen atoms. Using this method, it has been improved the yield for a previously reported ligand. Furthermore, the corresponding Pd(II) and Pt(II) metallocycles have been self-assembled in aqueous media from this ligand without the need of a template. Moreover, the developed synthesis has been extended to obtain new functionalized ligands with ester and azide groups in their structures. The Pd(II) and Pt(II) self-assembly of the ester-containing ligand resulted in the corresponding metallocycles. The ligands have been obtained as organic salts by using the Zincke reaction as key step, with their solubility in aqueous or organic media being adjusted by the counterions used. Likewise, the self-assembled metallocycles have been studied as molecular receptors of electron-rich aromatic substrates. Finally, due to the low yields obtained on the synthesis of the azide-containing ligand, this synthetic route has been discarded in order to prepare the corresponding azide-functionalized metallocycle.

Abreviaturas, símbolos y acrónimos:

1D unidimensional

2D bidimensional

°C grado centígrado

Δ ebullición

¹³C-RMN Resonancia Magnética de Carbono

¹H-RMN Resonancia Magnética de Protón

AcOEt acetato de etilo

ADN ácido desoxirribonucleico

δ desplazamiento químico

calc. calculado

CH₃CN acetonitrilo

COSY correlación espectroscópica

d doblete

DEPT Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

DMF *N,N'*-dimetilformamida

en etilendiamina

enc. Encontrado

EtOH etanol

ESI Electro Spray Ionization

g gramo

h horas

Hz herzios

HMBC Heteronuclear Multiple Bond Correlation

HR-MS High Resolution Mass Spectrometry

HSQC Heteronuclear Singular Quantum Correlation

J constante de acoplamiento

KJ Kilojulio

m multiplete

m/z relación masa/carga

MeOH metanol

MHz Megaherzios

mg miligramo

mL mililitro

mmol milimol

mM milimolar

μ L microlitro

nm nanómetro

ppm partes por millón

q cuartete

t triplete

T temperatura

t.a temperatura ambiente

THF tetrahidrofurano

s singlete

sa singlete ancho

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.	1
1 QUÍMICA SUPRAMOLECULAR.	1
1.1 DEFINICIÓN Y ORÍGENES.	1
1.2 INTERACCIONES NO COVALENTES EN QUÍMICA SUPRAMOLECULAR.	3
1.3 QUÍMICA RECEPTOR-SUSTRATO.	7
1.4 AUTOENSAMBLAJE MOLECULAR Y SUPRAMOLECULAR.	9
2 AUTOENSAMBLAJE DIRIGIDO POR CENTROS METÁLICOS.	11
2.1 AUTOENSAMBLAJE DIRIGIDO POR Pd(II)/Pt(II).	12
2.2 AUTOENSAMBLAJE DE METALOCICLOS CON LIGANDOS DERIVADOS DE <i>N</i> -MONOALQUIL-4,4'-BIPIRIDINA	13
2.3 ANTECEDENTES: AUTOENSAMBLAJE DE METALOCICLOS DE Pd(II) Y Pt(II) FUNCIONALIZADOS.	15
II. OBJETIVOS	17
III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	19
1 SÍNTESIS GENERAL DE LOS LIGANDOS MONONUCLEARES	19
2 ESTUDIO DE LOS METALOCICLOS DERIVADOS DEL LIGANDO L1·3NO₃.	21
2.1 SÍNTESIS DEL LIGANDO L1·3NO ₃	21
2.2 FORMACIÓN DEL METALOCICLO M1A·5NO ₃	22
2.3 FORMACIÓN DEL METALOCICLO M1B·5NO ₃	24
2.4 FORMACIÓN DEL COMPLEJO DE INCLUSIÓN C1A·2NA·5NO ₃	27
3 ESTUDIO DE LOS METALOCICLOS DERIVADOS DEL LIGANDO (±)-L2·3NO₃	29
3.1 SÍNTESIS DEL LIGANDO (±)-L2·3NO ₃	29
3.2 FORMACIÓN DEL METALOCICLO (±)-M2A·5NO ₃	32
3.3 FORMACIÓN DEL METALOCICLO (±)-M2B·5NO ₃	35
3.4 FORMACIÓN DEL COMPLEJO DE INCLUSIÓN (±)-C2A·5NO ₃	36
4 ESTUDIO DEL LIGANDO (±)-L3·3NO₃	38
4.1 SÍNTESIS DEL LIGANDO (±)-L3·3NO ₃	38
IV. PARTE EXPERIMENTAL	41

1	GENERAL.....	41
2	SÍNTESIS DE LOS LIGANDOS.....	42
2.1	SÍNTESIS DEL LIGANDO SIN FUNCIONALIZAR	42
2.2	SÍNTESIS DE LAS AMINAS FUNCIONALIZADAS CON EL GRUPO ÉSTER Y EL GRUPO AZIDA	46
2.3	SÍNTESIS DEL LIGANDO (\pm)-L2·3NO ₃	50
2.4	SÍNTESIS DEL LIGANDO (\pm)-L3·3NO ₃	53
3	AUTOENSAMBLAJE DE METALOCICLOS	54
3.1	AUTOENSAMBLAJE DE METALOCICLOS DERIVADOS DEL LIGANDO L1·3NO ₃	54
3.2	SÍNTESIS DE LOS METALOCICLOS DERIVADOS DEL LIGANDO (\pm)-L2·3NO ₃	56
4	SÍNTESIS DE LOS COMPLEJOS DE INCLUSIÓN	57
4.1	COMPLEJO ENTRE EL METALOCICLO M1A·5NO ₃ Y EL SUSTRATO DIFENILENACETATO SÓDICO	57
4.2	COMPLEJO ENTRE EL METALOCICLO (\pm)M2A·5NO ₃ Y EL SUSTRATO 1,5-DIHIIDROXINAFTALENO	58
V.	CONCLUSIONES.....	60
1	CONCLUSIONES	60
2	CONCLUSIÓN.....	61
3	CONCLUSIONS	61
VI.	ANEXO	

I. Introducción.

1 Química Supramolecular.

1.1 Definición y orígenes.

La Química Supramolecular es uno de los campos de la Química que más ha potenciado su desarrollo en los últimos tiempos. La importancia de la Química Supramolecular viene dada por su carácter multidisciplinar, ya que muchos autores defienden que es un área que se complementa de otras como la química orgánica, inorgánica, fisicoquímica o química teórica, y no una disciplina híbrida como la bioanalítica, biofísica u organometálica.¹ Además, dicha popularidad está caracterizada también por la facilidad con la que conceptos habituales de la vida cotidiana pueden implementarse a nivel molecular, traducándose en muchas ocasiones en estructuras de indudable belleza estética y funcionalidad intrínseca, con tamaños que se aproximan a las dimensiones nanométricas (Ilustración 1).²

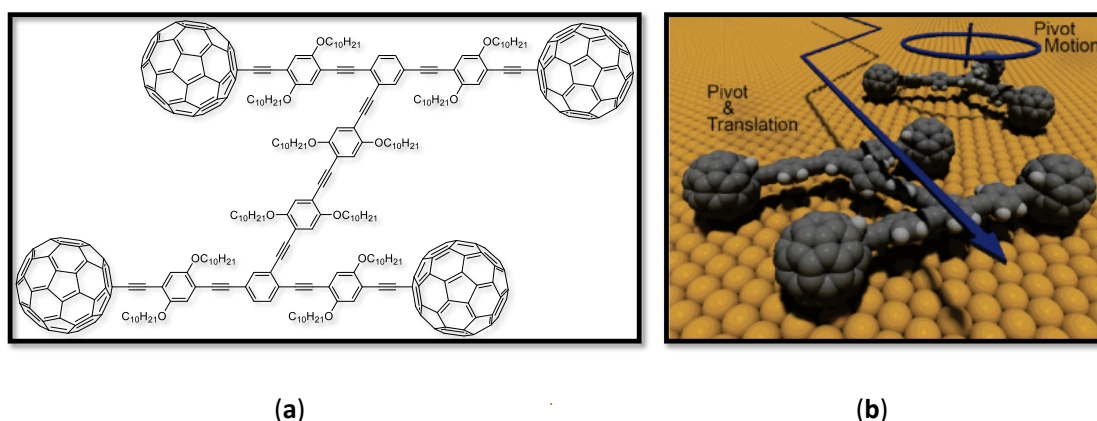


Ilustración 1 (a) Estructura de un *nanocoche* capaz de realizar un movimiento en dos dimensiones, de traslación y rotación, sobre una superficie de oro. El movimiento comienza a partir de una temperatura de 170°C. (b) Esquema del movimiento de rotación y traslación.

La primera definición de Química Supramolecular se atribuye al premio nobel francés Jean-Marie Lehn que la describió como “la Química más allá de la molécula”, es decir, “la química del ensamblaje molecular y de las interacciones

¹ Steed J. W.; Atwood J. L. *Supramolecular Chemistry*, 2nd edition ed., John Wiley & Sons, Chichester, **2009**.

² Shirai, Y.; Osgood, A. J.; Zhao, Y.; Kelly, K. F.; Tour, J. M. *Nano Letters* **2005**, 5, 2330.

Introducción

intermoleculares” en referencia a las entidades organizadas que resultan de la asociación de dos o más especies químicas unidas mediante fuerzas no covalentes.³

Si bien ciertas ideas asociadas a la disciplina pueden remontarse cien años atrás, cuando Emil Fischer en sus estudios sobre el reconocimiento biomolecular introdujo el concepto de “*llave y cerradura*” para describir la interacción enzima-sustrato, los orígenes de la Química Supramolecular pueden datarse a finales de los años 60, con el desarrollo por parte de los grupos de Curtis, Busch, Jäger y Pedersen de estructuras macrocíclicas como receptores de cationes metálicos (Ilustración 2).⁴

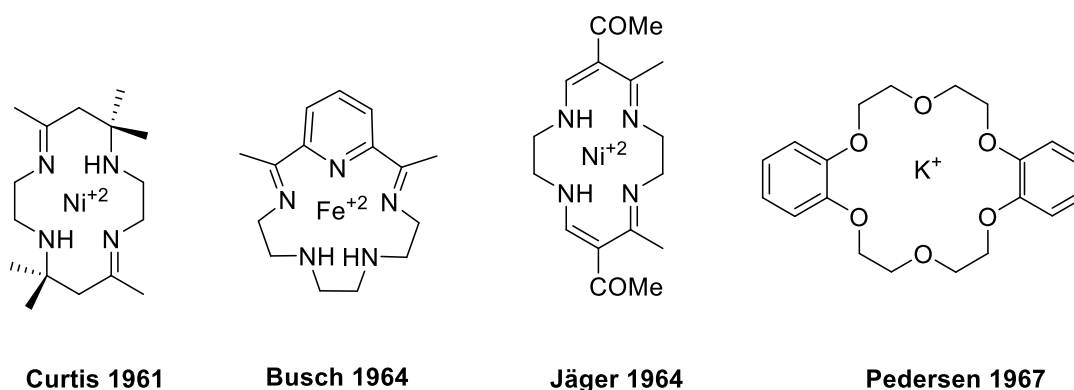


Ilustración 2. Ejemplos de ligandos macrocíclicos para la complejación de cationes metálicos.

En 1987, las aportaciones de Donald J. Cram en la preparación de ciclofanos macrocíclicos, esferandos y coronandos, junto con los trabajos realizados por parte de Charles J. Pedersen y Jean-Marie Lehn, sobre esferandos y criptandos, respectivamente, les llevó a estos tres científicos a recibir el Premio Nobel de Química por “*el desarrollo y uso de moléculas que presentan interacciones dependientes de la estructura de alta selectividad*”.⁵

Desde entonces, la disciplina se desarrolla con fuerza, destacando los trabajos de F. J Stoddart en el desarrollo de maquinaria molecular⁶ y de estructuras autoensambladas de topología compleja⁷ (Ilustración 3).

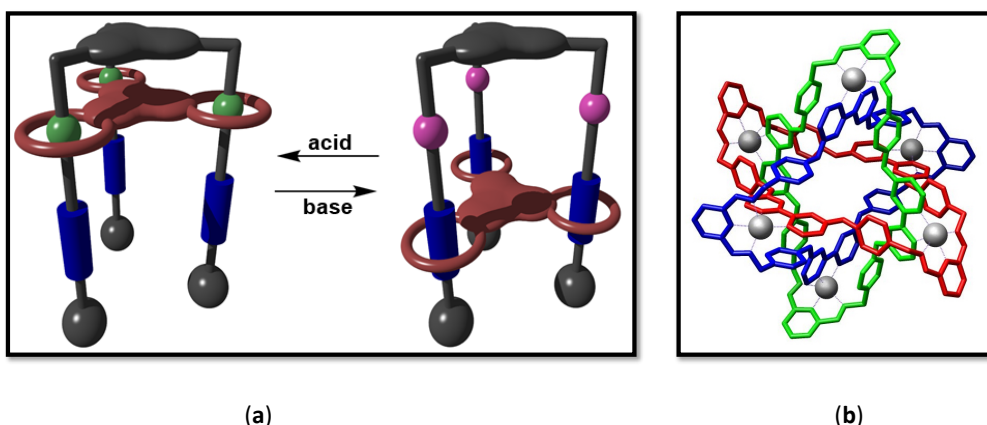
³ Lehn, J.M. *Supramolecular Chemistry*; VCH: Weinheim, **1995**.

⁴ (a) Curtis, N. F.; House, D. A. *Chem. Ind.* **1961**, 1708; (b) Thompson, M. D.; Busch, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3651; (c) Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 7017; (d) Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2495.

⁵ Lehn, J.-M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89; (b) Cram, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1009; (c) Pedersen, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1021.

⁶ Badjic, J. D.; Ronconi, C. M.; Stoddart J. F.; Balzani, V.; Silvi, S.; Credi, A. *Science*. **2004**, 303, 1845.

⁷ Chichak, K. S.; Cantrill, S. J.; Pease, A. R.; Chiu, S. H.; Atwood, J. L.; Stoddart, J. F. *Science*, **2004**, 304, 1308.



1.2 Interacciones no covalentes en Química Supramolecular.

Como se comentó anteriormente, las interacciones no covalentes que se establecen entre moléculas constituyen la base de la Química Supramolecular. Por lo que, el conocimiento de dichas interacciones resulta clave a la hora de poder diseñar sistemas moleculares de forma selectiva y eficiente. Desde el punto de vista energético, estas interacciones son más débiles que las covalentes, y se pueden clasificar en función de su fuerza, direccionalidad y distancia o ángulo de enlace. A continuación, se detallan algunos de los principales tipos de interacciones no covalentes.

1.2.1 Interacciones electroestáticas.⁸

El fundamento de este tipo de interacciones es la atracción o repulsión coulombiana entre cargas. Las interacciones *ión-ión* se caracterizan por ser no direccionales, con una fortaleza de enlace comparable a la del enlace covalente (100-350 KJ/mol). Sin embargo, este tipo de interacciones son adireccionales y sólo existen en estado sólido, pues en disolución son atenuadas por los efectos de solvatación y, como consecuencia, resultan poco útiles en los procesos de autoensamblaje al no ser fácil el control de la estructura del agregado final. Por otra parte, las interacciones *ión-dipolo* (50-200 KJ/mol) y *dipolo-dipolo* (5-50 KJ/mol) si que se encuentran en disolución y son direccionales, basándose en el

⁸ Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, CA, USA, 2006, 162.

Introducción

alineamiento entre las especies implicadas, maximizando por tanto la interacción formada.

1.2.2 Enlace de hidrógeno.⁹

Este tipo de interacción se puede considerar como un caso particular de interacción dipolo-dipolo, donde un átomo de hidrógeno unido a un átomo dador es atraído por un dipolo vecino actuando como aceptor. Su direccionalidad y fortaleza (4-120 KJ/mol), lo convierten en una de las interacciones más utilizadas en Química Supramolecular. La fortaleza depende tanto del átomo electronegativo al que está unido el hidrógeno como de la geometría de la interacción (Ilustración 4).

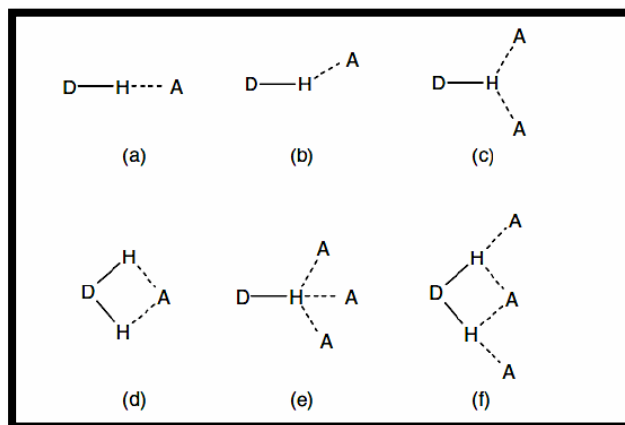


Ilustración 4. Tipos de geometrías en la formación de enlaces de hidrógeno: a) lineal; b) doblado; c) dador bifurcado; d) aceptor bifurcado; e) trifucado; f) de tres caminos bifurcados.

En muchos sistemas biológicos estas interacciones juegan un papel muy importante, como por ejemplo en la conformación espacial de las proteínas¹⁰ o en la formación de la doble hélice de ADN.¹¹

1.2.3 Interacciones $\pi-\pi$.¹²

También llamadas interacciones de apilamiento $\pi-\pi$, tienen lugar entre anillos aromáticos, frecuentemente en situaciones donde uno es deficiente electrónicamente y otro rico en electrones. Su fortaleza oscila entre los 0 y 50 KJ/mol, y se caracterizan por su marcada direccionalidad. Estas interacciones son

⁹ Jeffery, G. A., *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, Oxford, UK, **1997**.

¹⁰ Creighton, T. E. *Proteins: Structures and Molecular Properties*; Freeman: New York, **1984**; Cap. 4.

¹¹ Watson, J. D.; Crick, F. H. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* **1953**, 18, 123.

¹² Hunter, C. A.; Lawson, K. R.; Perkins, J.; Urch, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 651.

en realidad el resultado de una combinación de otro tipo de interacciones: interacciones dipolo-dipolo, fuerzas electrostáticas, efectos solvatofóbicos o transferencia de carga entre un dador y un aceptor de electrones.

Sanders y Hunter,¹³ han propuesto un modelo basado en la competencia de fuerzas electrostáticas y de Van der Waals para explicar la enorme variedad de geometrías observadas para las interacciones π - π y predecir cuantitativamente las energías de interacción. En este modelo, se considera un esqueleto σ cargado positivamente (+1) en medio de dos nubes π cargadas negativamente (cada una -1/2). Así, se justifican que las interacciones netas π - π son el resultado de las interacciones atractivas σ - π que superan las interacciones repulsivas π - π . Es decir, cuando los sistemas están perfectamente alineados se repelen y por tanto se desplazan (se desfasan), de modo que aparece una interacción atractiva de una nube π de una molécula cargada negativamente con el esqueleto σ de una molécula adyacente cargada positivamente (Ilustración 5).

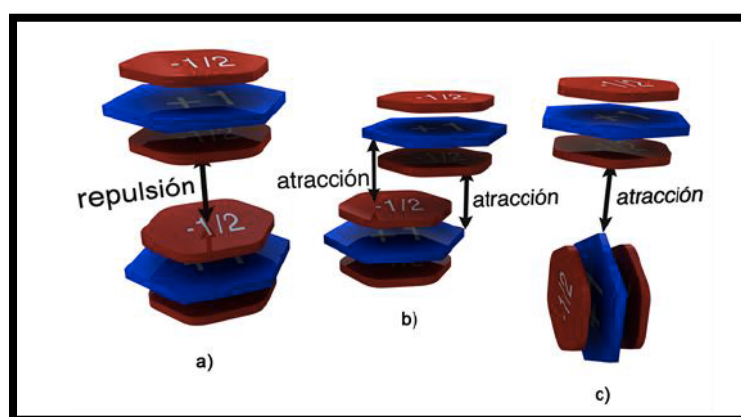


Ilustración 5. Representación esquemática del modelo de Sanders y Hunter.

Se encuentran principalmente dos tipos de interacciones π - π . La primera de ellas es la interacción *cara-cara*, que se produce entre los planos aromáticos que se encuentran a una distancia de 3,5 Å; y la segunda es la *cara-lado*, que se puede comprender como formas débiles del enlace de hidrógeno entre átomos de hidrógeno de un anillo aromático, deficiente en electrones, que interaccionan mediante una orientación perpendicular con el centro de una nube π rica en electrones, de otro anillo aromático, conociéndose este tipo de interacciones como enlaces $C-H \cdots \pi$.

¹³ Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525.

1.2.4 Fuerzas de Van der Waals.¹⁴

Se deben a que la nube electrónica de un átomo se polariza por la proximidad de otro núcleo que causa una interacción electrostática débil. Este tipo de interacción entre moléculas electrónicamente neutras disminuye de manera brusca con la distancia (dependencia de r^{-6}). Estas fuerzas de variada naturaleza comprenden las fuerzas de dispersión de London (dipolo instantáneo-dipolo inducido) y las fuerzas de Debye (dipolo permanente-dipolo inducido). Su no direccionalidad y su baja intensidad (< 5 KJ/mol), las hacen poco útiles en el diseño de complejos supramoleculares; sin embargo, contribuyen decisivamente en la química receptor-sustrato donde una pequeña molécula orgánica se introduce en la cavidad hidrofóbica de un receptor.

1.2.5 Efecto hidrofóbico.¹⁵

Surge de la exclusión de grupos o moléculas no polares del seno de una disolución polar, generalmente acuosa (Ilustración 6). Este tipo de interacciones presentan un papel muy importante en la Química Supramolecular como por ejemplo la asociación de moléculas orgánicas por parte de ciclofanos y ciclodextrinas en agua. Además, en sistemas biológicos, tiene un papel de vital importancia tanto en la creación y mantenimiento de estructuras proteicas o de polinucleótidos, así como en el sustento de la bicapa fosfolipídica de las membranas celulares.

¹⁴ Scheneider, H. J., 'Van der Waals forces', *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*, Vol. 2, Steed, J. W.; J. L. (Eds), Marcel Dekker, New York, NY, USA, **2004**, 1550-1556

¹⁵ Southall, N. T.; Dill, K. A.; Haymet, A. D. J. *J. Phys. Chem.* **2002**, *106*, 521.

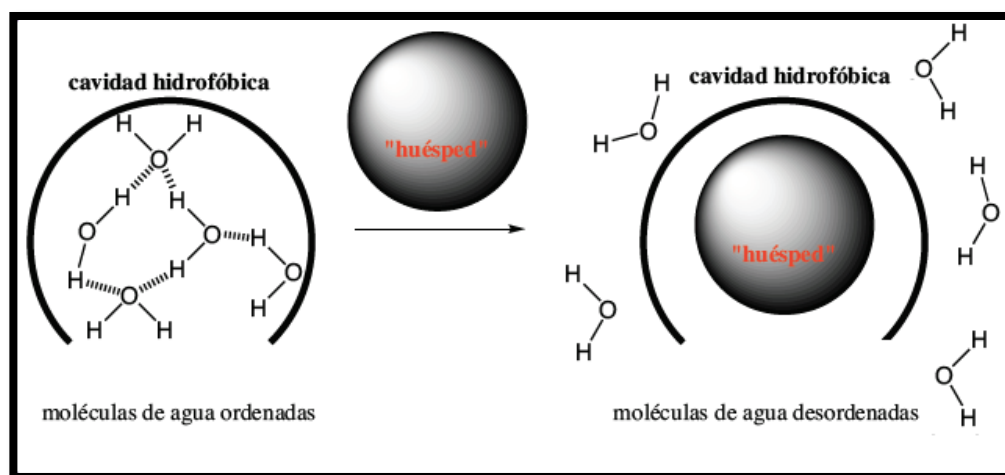


Ilustración 6. Esquema del efecto hidrofóbico

Este efecto posee dos componentes energéticas. Por un lado, el factor entálpico que se da cuando el sustrato reemplaza al agua en el interior de la cavidad hidrofóbica del receptor. Debido a que las moléculas de agua no interaccionan fuertemente con la cavidad hidrofóbica, la energía del sistema es alta, pero ésta disminuye cuando las moléculas de agua son expulsadas de la cavidad e interaccionan con el resto de moléculas de agua en el seno de la disolución mediante enlaces de hidrógeno. Por otro lado, el factor entrópico es favorable porque la expulsión de las moléculas de agua del interior de la cavidad aumenta la entropía del sistema.

1.3 Química receptor-sustrato.

La Química Supramolecular, en su sentido más amplio involucra siempre algún tipo de unión no covalente intermolecular. El caso más sencillo, dentro de estas formaciones intermoleculares, lo constituye una molécula (huésped, sustrato) enlazada a otra molécula (anfitrión, receptor) para producir un agregado supramolecular o complejo. Este proceso, conocido como reconocimiento molecular, requiere de la introducción de dos factores estructurales íntimamente relacionados: la *complementariedad* y la *preorganización*.

Para reconocer una molécula, el anfitrión (en inglés *Host*) debe tener el mayor número posible de sitios de enlace con carácter electrónico complementario a aquellos que posee el huésped (en inglés *Guest*). Por ejemplo, un ácido de Lewis reconoce a una base de Lewis, un dador de enlaces de hidrógeno a un aceptor de los mismos, etc... Además, dichos sitios de unión deben estar lo suficientemente

Introducción

espaciados en el *Host* para que sea posible la interacción con los sitios del *Guest* en la conformación de enlace. Un complejo receptor-sustrato no puede formarse si el sustrato es demasiado grande para entrar en la cavidad del receptor, ni tampoco formará el complejo si los grupos funcionales de las moléculas implicadas se repelen a medida que se aproximan. Cuando se consiguen estas características en el complejo receptor-sustrato, se alcanza el primer factor en el reconocimiento molecular, la complementariedad.¹⁶

El segundo factor que interviene en el reconocimiento molecular es la preorganización. Un anfitrión con una elevada preorganización experimenta un cambio conformacional mínimo tras enlazarse con el huésped, por lo que en términos energéticos, el proceso de unión será mucho más favorable al que experimentaría si tiene que llevar a cabo una modificación en su estructura. Generalmente, cuanto más organizados están el receptor y el sustrato para la unión, más estable será el complejo formado.¹⁷

En definitiva, la unión selectiva es una combinación de ajuste estérico entre el huésped y la cavidad del anfitrión, y una distribución espacial apropiada para los sitios de unión entre ambas moléculas, maximizando de este modo las fuerzas atractivas y minimizando las repulsivas.

Los sustratos, desde un punto de vista genérico, son más sencillos y abundantes, mientras que los receptores suelen ser diseñados y sintetizados. Dichos sustratos pueden ser desde cationes monoatómicos o aniones inorgánicos simples, hasta moléculas más sofisticadas como una hormona o un neurotransmisor. En cambio, los receptores son moléculas relativamente grandes, tal como un enzima, o un compuesto sintético cíclico de tamaño adecuado que posee una cavidad central en la cual se pueden incluir las moléculas de huésped.

Actualmente, existen numerosos tipos de compuestos cuyo diseño modulable les dota de capacidad para actuar como receptores de sustratos muy diversos. Entre ellos, y a modo de ejemplo, pueden mencionarse compuestos ampliamente estudiados como las ciclodextrinas, calixarenos o cavitandos (Ilustración 7).

¹⁶ a) Cram D. J., *From Design to Discovery*, American Chemical Society, Washington DC, **1991**, b) Maverick E., Cram D. J., *Supramol. Chem.*, **1996**, *1*, 213.

¹⁷ Cram D. J., M. P. deGrandpre, Knobler C. B.; Trueblood K. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 3286.

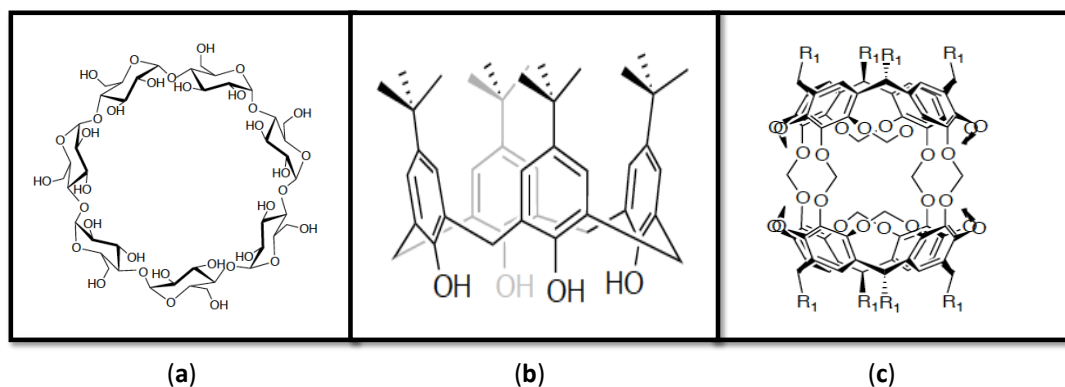


Ilustración 7. Ejemplos de receptores empleados en reconocimiento molecular (a) β -ciclodextrina, (b) calix[4]areno y (c) cavitando.

Aunque se puede considerar que el estudio de la química receptor-sustrato sigue siendo central dentro de la Química Supramolecular, la disciplina ha aprovechado este conocimiento básico para evolucionar a pasos agigantados hacia la creación de dispositivos moleculares sofisticados basados en los procesos de reconocimiento molecular.

1.4 Autoensamblaje molecular y supramolecular.

Otro de los conceptos más centrales en el estudio de la Química Supramolecular lo constituyen los procesos de autoensamblaje o “*self-assembly*”, constituyendo un método potente y altamente eficaz para la creación espontánea y programada de arquitecturas complejas a escala nanométrica.¹⁸

El proceso por el cual dos o más moléculas se reconocen e interaccionan bajo control termodinámico, dando lugar a una entidad supramolecular mayor, se denomina *autoensamblaje supramolecular*. Así, partiendo de unidades moleculares relativamente simples, y mediante el empleo juicioso de interacciones intermoleculares bajo control termodinámico, es posible la preparación de supramoléculas de elevada complejidad y de escala nanométrica (Ilustración 8).

¹⁸ Gibb, C. L. D.; Gibb B. C. J. *Supramol. Chem.* **2001**, 1,39.

Introducción

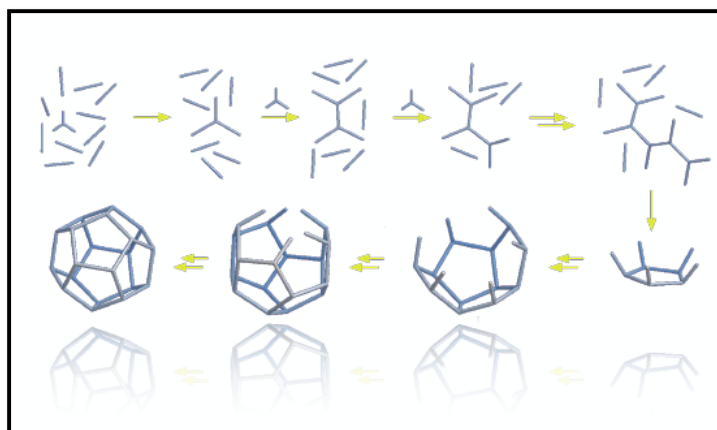


Ilustración 8. Representación esquemática del autoensamblaje de una supramolécula a partir de “building blocks”.

Para que se produzca un proceso de autoensamblaje son necesarios varios requisitos. En primer lugar, los distintos componentes moleculares (también conocidos como “building blocks”), deben ser móviles, lo cual casi siempre se cumple al trabajar con moléculas en disolución. Por otra parte, dichos componentes, deben contener toda la información necesaria en términos de tamaño, forma, simetría y propiedades electrónicas en los sitios de enlace, para así, reconocerse y asociarse de manera selectiva para formar la superestructura deseada. Por último, los distintos bloques de construcción deben asociarse sin barreras cinéticas en un proceso reversible donde, con el tiempo suficiente, los componentes ensamblarán a la estructura termodinámicamente más favorable. Dicha estructura predominará si no se producen cambios en las condiciones del autoensamblaje, pero como en todos los procesos de equilibrio, los cambios de concentración o temperatura pueden alterar el estado del sistema. Por ello, una característica muy importante es la capacidad de los sistemas autoensamblados para autorrepararse.¹⁹

Este tipo de procesos de autoensamblaje pueden observarse a menudo en la naturaleza, concretamente en numerosos procesos biológicos donde desempeña un papel muy importante en la formación de una amplia variedad de estructuras biológicas complejas como es el caso de las proteínas (Ilustración 9). Por eso, a lo

¹⁹ a) Lehn, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1304; b) Whitesides, G. M.; Mathias, J. P.; Seto, C. T. *Science* **1991**, 254, 1312; c) Lawrence, D. S.; Levett, M. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2229; d) Philp, D.; Stoddart, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1155; e) Fujita, M.; Sasaki, O.; Mitsuhashi, T.; Fujita, T.; Yazaki, J.; Yamaguchi, K.; Ogura, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1535.

largo de las dos últimas décadas, los científicos han tratado de mimetizar estos procesos observados en la naturaleza.

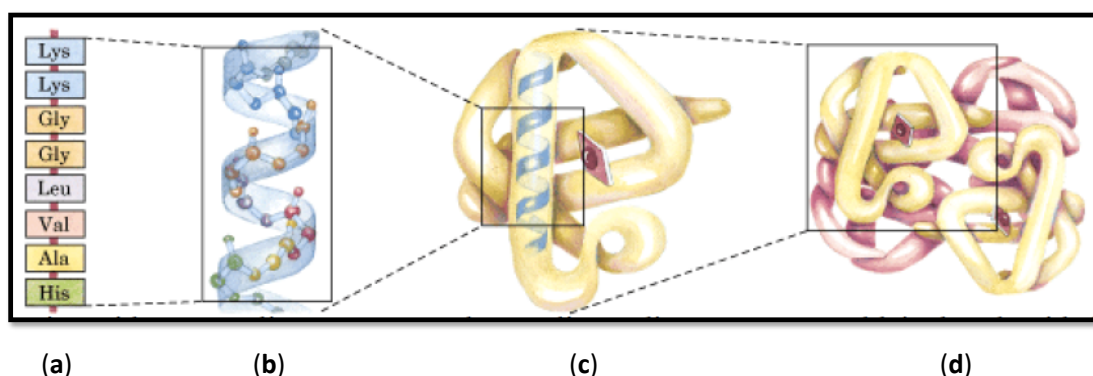


Ilustración 9. Autoensamblaje de las proteínas mediante interacciones intermoleculares (a) estructura primaria (b) estructura secundaria (c) estructura terciaria (d) estructura cuaternaria

Asimismo, los procesos de autoensamblaje ofrecen numerosas ventajas en la síntesis de estructuras supramoleculares. Por un lado, dado que los sistemas tienden a la formación de la estructura termodinámicamente más estable, son capaces de autorrepararse, reduciendo errores estructurales en el producto final. Por otro lado, es una interesante herramienta frente a la síntesis covalente de estructuras grandes, ya que permite la construcción eficiente de superestructuras mediante la repetición de una o unas pocas subunidades, lo que se traduce en una gran economía sintética. Finalmente, otra ventaja se debe al hecho de emplear interacciones intermoleculares que se establecen rápidamente, por lo que la formación del producto final se origina de un modo relativamente fácil.

2 Autoensamblaje dirigido por centros metálicos.

A lo largo de la memoria se ha hecho hincapié en la importancia de las fuerzas intermoleculares en la Química Supramolecular, pero... ¿son solo este tipo de interacciones las que toman parte en los procesos de autoensamblaje o reconocimiento molecular? La respuesta es negativa. Ha de tenerse en consideración que, aunque la química supramolecular históricamente se ha definido como “*la Química del enlace no covalente*”, dado que la formación de estructuras supramoleculares está definido por el control termodinámico, y no por la naturaleza de los enlaces, pueden incluirse enlaces de tipo covalente siempre y

Introducción

cuando se cumpla la condición de que se formen reversiblemente bajo dicho control termodinámico.

Es en este punto en el que los enlaces covalentes dativos o enlaces de coordinación cobran vital importancia. Este tipo de enlaces, con una fortaleza de 40-120 KJ/mol, están formados por un átomo central que actúa de ácido de Lewis, el cual está rodeado por un conjunto de ligandos que actúan como bases de Lewis, aportando pares de electrones al átomo central. Debido a la amplia variedad de centros metálicos, y las diferentes geometrías que estos pueden proporcionar en su esfera de coordinación, resultan ampliamente provechosos para el diseño de entidades supramoleculares de geometrías diversas.

2.1 Autoensamblaje dirigido por Pd(II)/Pt(II).

En un proceso de autoensamblaje dirigido por centros metálicos, la estructura final del complejo se puede orientar o dirigir a través de la elección del metal y de los ligandos empleados. Esta elección del metal determina una alta direccionalidad metal-ligando que, en comparación con otras interacciones como las electrostáticas, fuerzas de Van der Waals, etc., ha favorecido en los últimos años el uso de centros metálicos como herramienta en el diseño de sistemas supramoleculares.

Una estrategia de autoensamblaje muy utilizada a lo largo de los últimos años, ha sido el uso del Pd(II) como centro metálico. El paladio, junto con el níquel y el platino se encuentran en el grupo 10 de la tabla periódica, y en el estado de oxidación +2 suelen dar lugar a compuestos de coordinación muy estables al aire y al agua, y que presentan además geometrías planocuadradas, excepto en el caso del Ni(II). Además, la coordinación al níquel (II) es demasiado lábil, por lo que carece de utilidad en este campo. El paladio (II) y platino (II) ofrecen, sin embargo una labilidad entre moderada y baja,²⁰ ideal para la formación de estructuras estables. Por lo que finalmente se permite la obtención de productos cinéticos o termodinámicos según el centro metálico elegido y las condiciones de reacción.

Probablemente, uno de los tipos de complejos de Pd/Pt más empleados en el

²⁰ Lábil es un concepto cinético y se refiere a un compuesto que sufre reacciones de intercambio de ligandos rápidamente en disolución. Lo opuesto a lábil es inerte, que también es un concepto cinético, y se refiere a aquellos compuestos que tienen una energía de activación alta para reaccionar. En complejos lábiles, el estado de transición se alcanza más rápido debido a la menor energía de activación.

ensamblado de supramoléculas es el que presenta un grupo quelatante en dos posiciones *cis*- (etilendiamina, fosfinas o derivados de estos). Este grupo permite bloquear estas posiciones de coordinación, dejando las otras dos disponibles para ligandos poco coordinantes (NO_3^- , OTf^- , Cl^- , MeO^-). Esta estrategia concede ángulos de enlace próximos a 90° para el diseño y síntesis de estructuras no accesibles fácilmente mediante la química covalente.

La combinación de ligandos piridínicos con complejos de Pd(II) y Pt(II) constituye uno de los sistemas más estudiados de toda la química metalosupramolecular. En 1990 y 1991, Fujita y colaboradores publican los primeros ejemplos de tetrámeros cíclicos mediante la reacción de un ligando puente no quelatante (4,4'-bipiridina) y un complejo de Pd(II) lábil. Los metalociclos resultantes presentan en medio acuoso un espacio hidrofóbico que puede complejar compuestos orgánicos aromáticos, como por ejemplo el 1,3,5-trimetoxibenceno.²¹

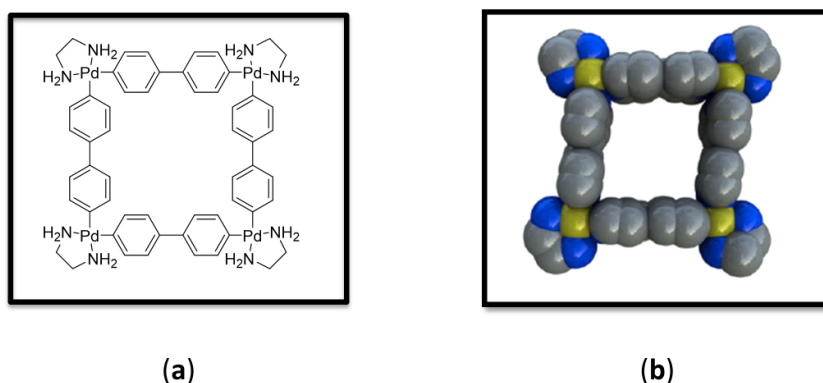


Ilustración 10. (a) Estructura del primer metalociclo reportado por Fujita *et al.* (b) Estructura cristalina del mismo en la que se puede apreciar la cavidad hidrofóbica central.

2.2 Autoensamblaje de metalociclos con ligandos derivados de *N*-monoalquil-4,4'-bipiridina

La alta eficiencia que proporciona la obtención de estructuras supramoleculares mediante autoensamblaje dirigido por centros metálicos, así como sus potenciales aplicaciones, han suscitado gran atención desde su descubrimiento en los 90 por Fujita.²² A lo largo de las últimas décadas, han sido sintetizados multitud de

²¹ Fujita, M.; Yazaki, J.; Ogura, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5645.

²² Fujita, M.; Yazaki, J.; Ogura, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5589.

Introducción

metalociclos con una amplia diversidad geométrica (triángulos, cuadrados, pentágonos, hexágonos, etc).²³ Los complejos de Pd(II)/Pt(II) en combinación con ligandos nitrogenados han demostrado ser una herramienta versátil y eficiente para la obtención de metalociclos. La 4,4'-bipiridina, así como derivados de ésta (utilizados como ligandos nitrogenados), han sido profusamente utilizados en la construcción tanto de estructuras 2D como 3D.²⁴ Sin embargo, el bajo poder aceptor- π de estas unidades de 4-4'-bipiridina, limita la contribución en interacciones π -aceptor/ π -dador, que gobiernan la mayor parte de las interacciones receptor-sustrato aromático y que son la base de muchas de las aplicaciones intrínsecas de estos sistemas.²⁵

Por otra parte, existen numerosos ejemplos en la bibliografía de receptores de tipo ciclofano basados en estructuras de *N,N'*-dialquil-4,4'-bipiridinio, que han resultado tremendamente útiles en la formación de catenanos, complejos de inclusión, o rotaxanos, al presentar un alto carácter π -deficiente, pudiendo interaccionar así de forma complementaria con sistemas π -excedentes.²⁶ Si bien los procesos de reconocimiento receptor-sustrato ocurren bajo control termodinámico, la preparación de este tipo de receptores es muy costosa sintéticamente, como resultado del uso de la química covalente en su construcción, lo que finalmente resulta en rendimientos de reacción generalmente bajos.

Bajo estas premisas, el grupo de investigación en el que se ha realizado el presente trabajo, ha seguido una estrategia intermedia entre las dos anteriormente descritas, y que se basa en la utilización de ligandos alquilados derivados de *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio, π -deficientes y con al menos dos nitrógenos piridínicos disponibles para la coordinación a un centro metálico, permitiendo así alcanzar condiciones de control termodinámico y, por tanto, el diseño y formación de estructuras supramoleculares con alta eficiencia. Además, el enlace de

²³ Chakrabarty, R.; Mukherjee, P. S.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6810.

²⁴ (a) Sawada, T.; Yoshizawa, M.; Sato, S.; Fujita, M.; *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 53. (b) Wang, M.; Zheng, Y. R.; Ghosh, K.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6282. (c) Northrop, B. H.; Zheng, Y. R.; Chi, K. W.; Stang, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1554.

²⁵ (a) Amabilino, D. B.; Stoddart, J. F. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2725. (b) Raymo, F. M.; Stoddart, J. F. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1643.

²⁶ Fang, L.; Olson, M. A.; Benitez, D.; Tkatchouk, E.; Goddard, W. A.; Stoddart, J. F. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 17.

coordinación aumenta aún más el carácter π -aceptor del sistema bipyridínico, favoreciendo la formación de complejos receptor-sustrato.²⁷

Un ejemplo de esta estrategia puede verse en la ilustración siguiente, con supramoléculas parecidas en cuanto a geometría a los ciclofanos derivados de viológenos preparados por Stoddart y colaboradores.^{28,29}

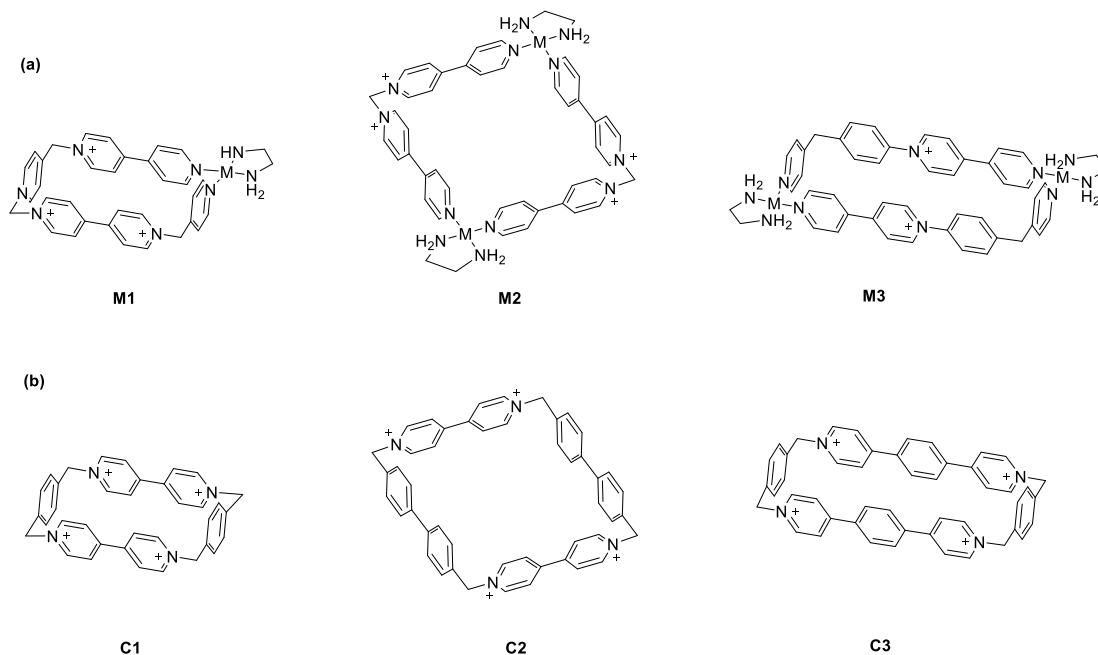


Ilustración 11. (a) Algunos ejemplos de metalociclos preparados por nuestro grupo obtenidos por autoensamblaje dirigido por centros metálicos, M=Pd(II)/Pt(II), y ligandos derivados de *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio (b) ciclofanos derivados de viológenos realizados por Stoddart.

2.3 Antecedentes: autoensamblaje de metalociclos de Pd(II) y Pt(II) funcionalizados.

La gran variedad de ligandos derivados de la piridina, ha dado lugar a un amplio abanico de posibilidades en cuanto a elaboración de complejos autoensamblados supramoleculares de diferentes tamaños y geometrías en 2D y 3D. Pese a ello, el potencial práctico de este tipo de estructuras aumentaría notablemente si se desarrollasen métodos sintéticos capaces de generar nuevas especies de este tipo, especies que implementen grupos funcionales en disposición *exo*- a la estructura

²⁷ Garcia, M. D.; Alvarino, C.; Lopez-Vidal, E. M.; Rama, T.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Inorg. Chim. Acta* **2014**, 417, 27.

²⁸ (a) Chas, M.; Platas-Iglesias, C.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3119. (b) Chas, M.; Abella, D.; Blanco, V.; Pia, E.; Blanco, G.; Fernández, A.; Platas-Iglesias, C.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Chem. Eur. J.* **2007**, 17, 8572. (c) Peinador, C.; Pia, E.; Blanco, V.; Garcia, M. D.; Quintela, J. M. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1380.

²⁹ (a) Odell, B.; Reddington, M.V.; Slawin, A. M. Z.; Spencer, N.; Stoddart J. F.; Williams, D. J. *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1605. (b) Barnes, J. C.; Juríček, M.; Strutt, N. L.; Frascioni, M.; Sampath, S.; Giesener, M. A.; McGrier, P.; Bruns, C. J.; Stern, C. L.; Sarjeant, A. A.; Stoddart, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 183.

Introducción

autoensamblada.³⁰ Por ejemplo, la adición de grupos funcionales a metalociclos usados como receptores moleculares, podría dotar a dichas supramoléculas de nuevos puntos de interacción con los huéspedes, proporcionando al metalociclo una mayor selectividad en el reconocimiento de sustratos.³¹

Dentro de la investigación realizada por el grupo en el que se desenvuelve la presente memoria, se ha publicado recientemente el autoensamblaje de metalociclos dinucleares Pd_2L_2 , donde la funcionalización se incorpora en la posición en α al nitrógeno cuaternario de ligandos derivados de *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio y *N*-monoalquil-2,7-diazapireno.³² El procedimiento sintético que se ha utilizado para obtener estos ligandos, pasa por la reacción de Zincke³³ entre sales de dinitrobencilpiridina o dinitrofenildiazapireno con aminas racémicas, dando por lo tanto lugar a la mezcla racémica de metalociclos. Además, la utilización de sales de dinitrofenilpiridina (DNPBP) o dinitrofenildiazapireno (DNPDPZ) permite modificar el carácter π -deficiente de los ligandos y como consecuencia de los metalociclos, mientras que el uso de diferentes anilinas y benzoanilinas permite obtener estructuras de diferentes tamaños (Ilustración 12).

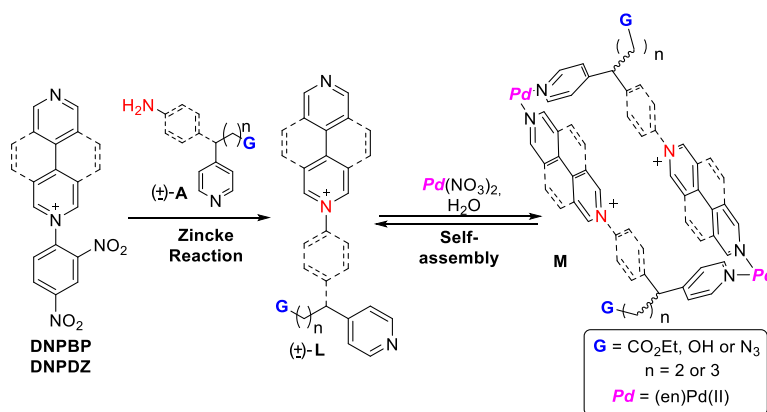


Ilustración 12. Esquema de la reacción de Zincke para formación de ligandos derivados de 4,4'-bipiridina y 2,7-diazapireno.

³⁰ Cook, T. R.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 7001.

³¹ Yang, H.-B.; Hawkrigde, A. M.; Huang, S. D.; Das, N.; Bunge, S. D.; Muddiman, D. C.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2120.

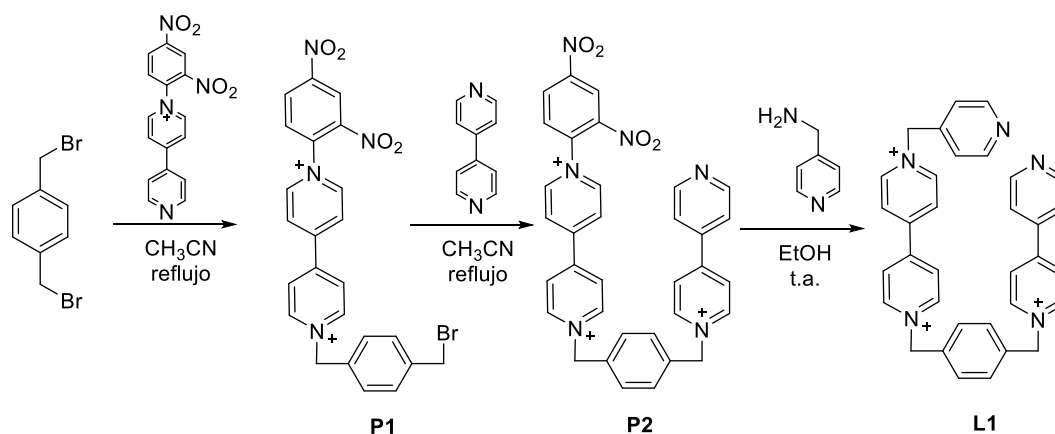
³² Rama, T.; Alvarioño, C.; Domarco, O.; Platas-Iglesias, C.; Blanco, V.; García, M. D.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Inorg. Chem.* **2016**, 55, 2290.

³³ (a) Zincke, Th.; Heuser, G.; Möller, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1904**, 330, 361. (b) Becher, J. *Synthesis* **1980**, 589. (c) Cheng, W.-C. Kurth, M. J. *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, 34, 587.

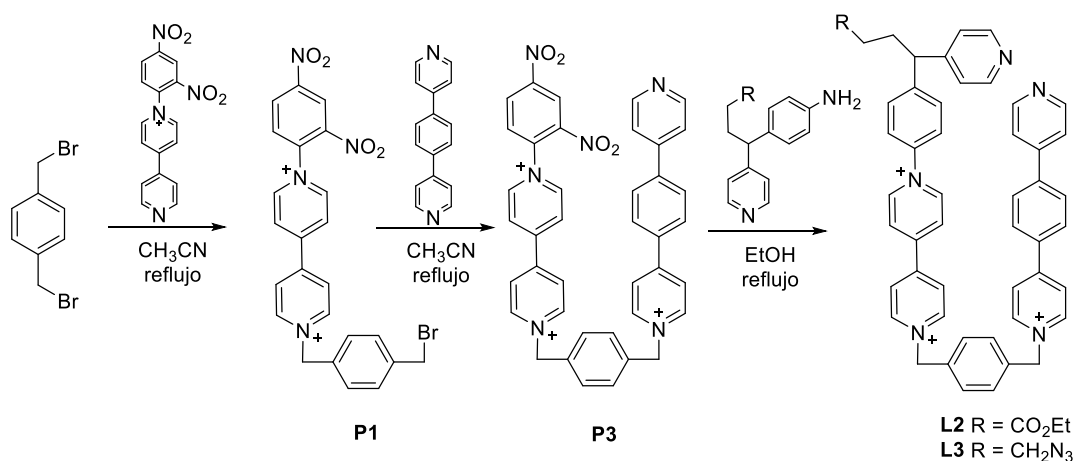
II. Objetivos

Como continuación al trabajo realizado en el grupo de investigación referente al autoensamblaje de metalociclos funcionalizados del tipo M_2L_2 , en el presente trabajo se proponen como objetivos:

1. Desarrollo de un método de síntesis para la preparación del ligando derivado de N,N' -dialquil-4,4'-bipiridinio **L1** utilizando la reacción de Zincke como etapa clave de la síntesis.

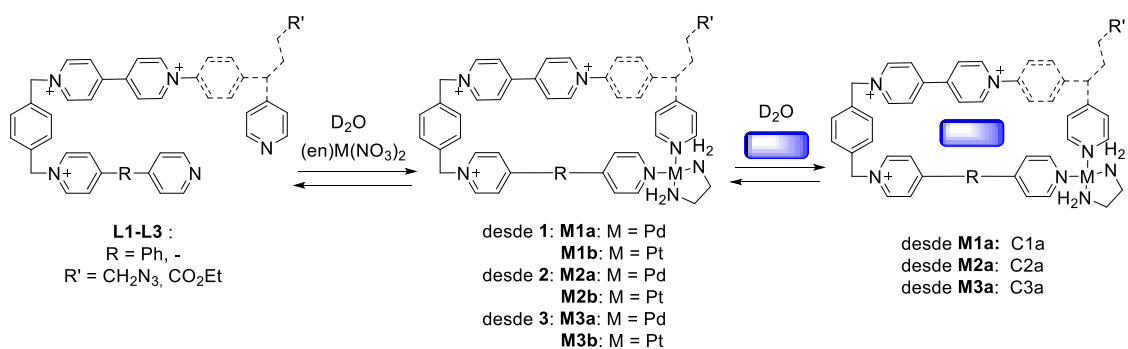


2. Extensión del método a la preparación de ligandos derivados de N,N' -dialquil-4,4'-bipiridinio **L2** y **L3** funcionalizados, en posición α a una de la piridinas coordinantes.



3. Autoensamblaje en torno a centros metálicos de Pd(II) y Pt(II) de los ligandos **L1**, **L2** y **L3** y complejación de diversos sustratos en las cavidades formadas.

Objetivos



4. Modificación post-ensamblaje del metalociclo de Pt(II) con el grupo azida mediante la reacción de cicloadición 1-3 dipolar catalizada por Cu en presencia de ácido ascórbico.

III. Discusión de resultados

1 Estrategia general de síntesis de ligandos mononucleares

La síntesis del ligando derivado de *N,N'*-dialquil-4,4'-bipiridinio **L1**·NO₃ se ha realizado con anterioridad en el grupo de investigación utilizando para ello reacciones de sustitución nucleófila:

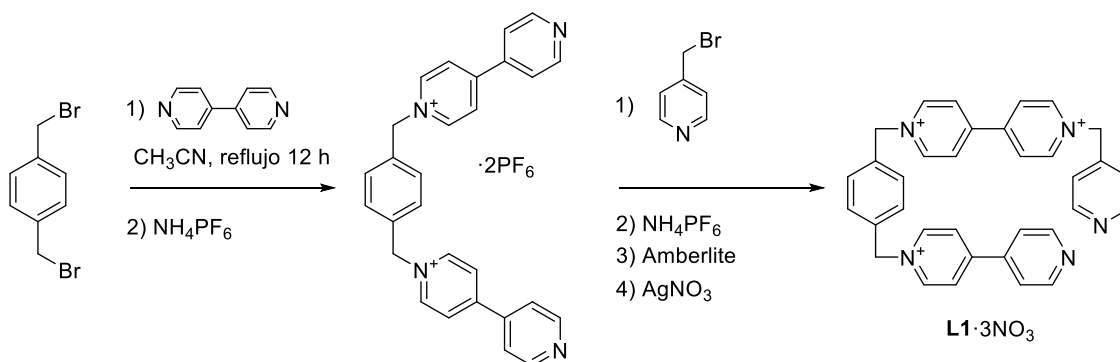


Ilustración 13. Esquema sintético de los ligandos *N,N'*-dialquil-4,4'-bipiridinio.

El principal inconveniente de este método de síntesis es la difícil purificación del ligando final, así como el bajo rendimiento global que se obtiene, siendo en el mejor de los casos del 15%. Todo ello, unido a la necesidad de utilizar una plantilla para su posterior ensamblaje en torno a centros metálicos de paladio y platino,^{28b} ha hecho que este tipo de ligandos quedaran en un segundo plano en el grupo de investigación. Sin embargo, tras la introducción de la reacción de Zincke en la formación de ligandos del tipo M₂L₂, y siguiendo con el primer objetivo de esta memoria, se ha desarrollado un método sintético utilizando esta reacción como etapa clave en la formación del ligando final **L1**·3NO₃.

La nueva ruta sintética para la formación de ligandos del tipo M₁L₁, además de constar de diferentes etapas, es una ruta versátil que introduce la posibilidad de formar estructuras de mayores dimensiones y que se puede resumir en el siguiente esquema:

Discusión de Resultados

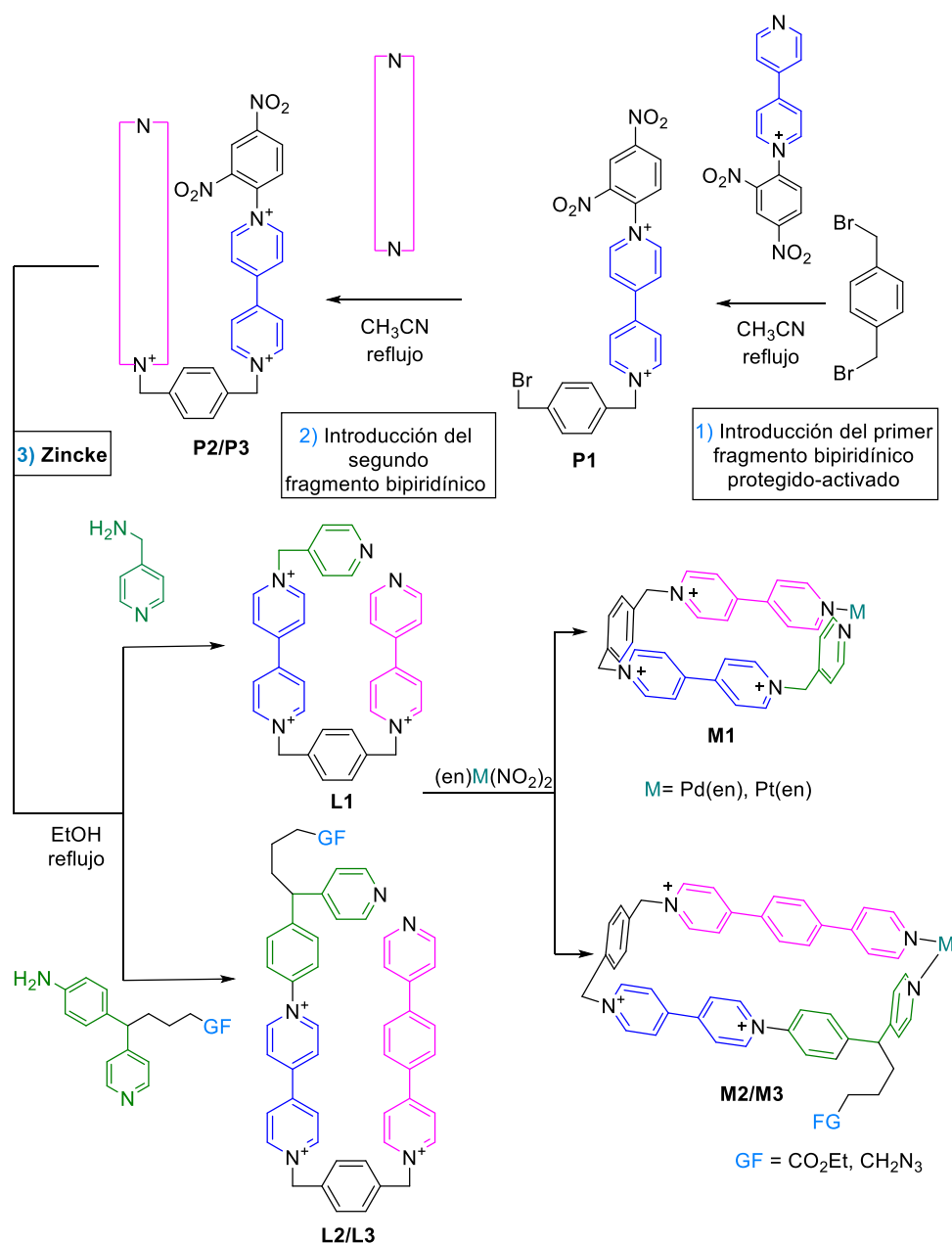


Ilustración 14. Esquema general de la formación de ligandos mononucleares L1-L3 y su posterior autoensamblaje con centros metálicos de Pd(II) y Pt(II).

Según lo expuesto, en primer lugar se lleva a cabo la formación de un intermedio sintético que mediante la sustitución nucleófila de un buen grupo saliente, posea una única posición de alquilación para otra segunda reacción de sustitución (**P1**). Para llevar a cabo esta doble tarea es necesario la síntesis de una sal de Zincke, en este caso sal de 4,4'-bidipiridina, a través de una S_NAr del 1-cloro-2,4-dinitrobenceno y 4,4'-bipiridina,³⁴ que posteriormente se hace reaccionar con α,α' -dibromo-*p*-xileno. El resultado de este proceso permite, además de bloquear una

³⁴ D. Bongard, M. Möller, S. Nagaraja Rao, D. Corr, L. Walder, *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 3200-3209.

posición de de la bipyridina frente a la polialquilación, activarla con un grupo 2,4-dinitrobenceno en su estructura reactivo frente a la reacción de Zincke.

Tras el aislamiento de este intermedio sintético se llevaría a cabo una segunda alquilación a través de la segunda posición electrófila del sustrato susceptible al ataque nucleófilo. Así, es posible conseguir un precursor del ligando final que posea las dimensiones deseadas del ligando, además del grupo 2,4-dinitrobenceno introducido anteriormente (**P2/P3**). El nucleófilo utilizado en esta etapa puede ser tanto 4,4'-bipyridina o un derivado extendido del mismo con 3 anillos aromáticos. De este modo, a través de este intermedio, la síntesis se vuelve versátil desde el punto de vista de las dimensiones del ligando final, pudiendo ser este de dos a tres unidades aromáticas de longitud.

El último paso de la síntesis del ligando se realizaría mediante la reacción de Zincke.^{33a} Esta reacción se basa en la alta susceptibilidad de las sales de Zincke (sales de piridinio activadas con grupos aromáticos deficientes en densidad electrónica) a ataques nucleófilos, como por ejemplo de aminas bencílicas o derivadas de 4-fenilpiridina. El mecanismo de esta reacción es conocido como ANRORC (*Addition of the Nucleophile Ring Opening, and Ring Closure*)^{33c} ya que transcurre a través de la apertura y cierre del anillo de piridina, liberándose en el medio de reacción dinitroanilina como subproducto.

Finalmente, tras la obtención de los ligandos objetivo **L1-L3** se llevaría a cabo el estudio del autoensamblaje de estos en torno a los centros metálicos de Pd(II) y Pt(II) siguiendo la metodología habitual desarrollada por el grupo de investigación.²⁷

2 Estudio de los metalociclos derivados del ligando **L1·3NO₃**.

2.1 Síntesis del ligando **L1·3NO₃**.

Tal y como se muestra en la ilustración Ilustración 15, el ligando **L1·3NO₃** se obtiene mediante la anteriormente comentada ruta sintética (apartado III.1) utilizando tanto la sal de 4,4'-bipyridina, **3**, para la formación del intermedio sintético **P1**, como la 4,4'-bipyridina, **1**, para la formación del precursor **P2**. Finalmente, se hace reaccionar con la picolilamina, **5**, y tras varios cambios de contraíón se obtiene el ligando **L1·3NO₃**. Dichas reacciones de metátesis iónica se

Discusión de Resultados

realizan para obtener el ligando en su forma de trisnitrato, que permite trabajar con el ligando en medio acuoso sin interferencia de los iones nitrato, no coordinantes, en el proceso de autoensamblaje. En comparación con la anterior síntesis descrita del ligando,^{28b} este método aumenta el rendimiento global del proceso de un 15% a un 34%. Los datos espectroscópicos (RMN y masas) son plenamente coincidentes con los anteriormente descritos.^{28b}

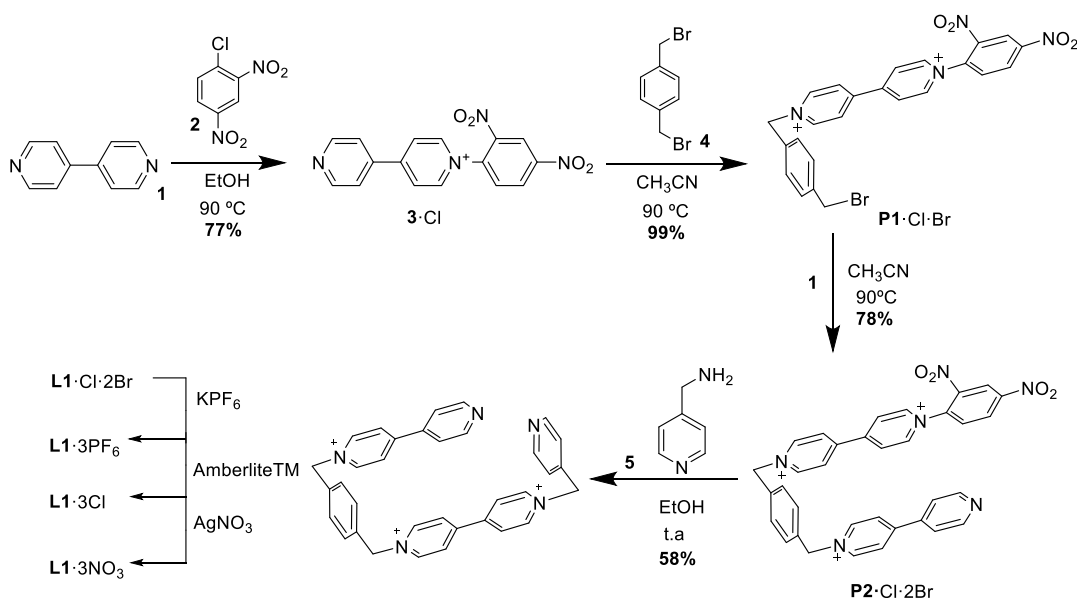


Ilustración 15. Esquema de síntesis del ligando **L1·3NO₃**.

2.2 Formación del metalociclo M1a·5NO₃

El autoensamblaje del ligando **L1·3NO₃** en torno al complejo de paladio (II) **6** se muestra en el siguiente esquema:

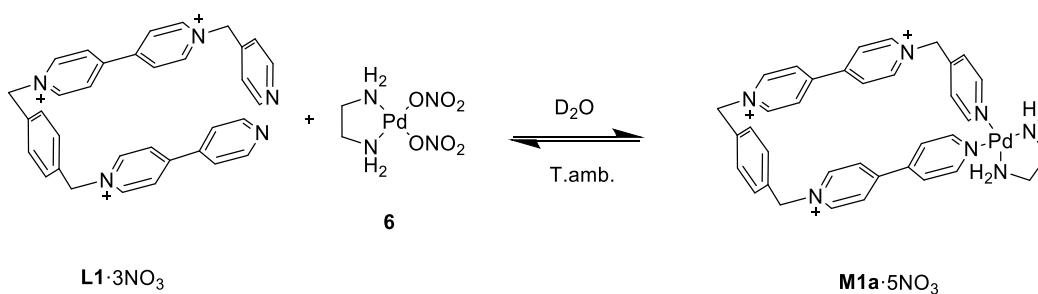


Ilustración 16. Equilibrio de formación del metalociclo **M1a·5NO₃**

Una disolución de un equivalente del complejo **6** en una disolución 15 mM del ligando **L1·5NO₃** en óxido de deuterio conduce a un espectro de resonancia magnética ligeramente complejo, mostrando al menos dos especies en disolución. Al no existir la posibilidad de ningún tipo de isomería en el monómero, al menos una de esas especies ha de ser un producto no deseado. Si la complejidad del

medio de reacción se debe a la presencia de especies oligoméricas, una forma de desplazar el equilibrio hacia la metaloestructura más pequeña, es decir, hacia el ciclo que buscamos, es mediante la dilución del sistema. Para ello, se realizan ensayos a diferentes concentraciones de la mezcla formada y se monitoriza mediante espectroscopía RMN.

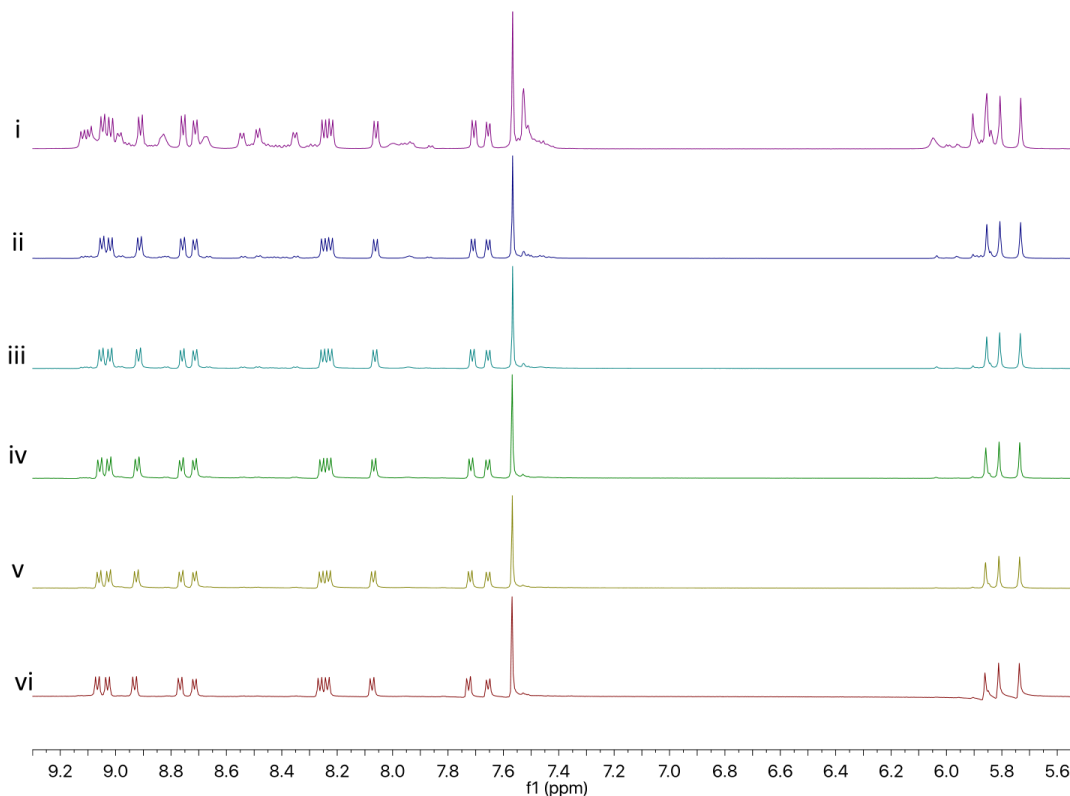


Ilustración 17. Espectros de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz) de una disolución de $\text{L1}\cdot 3\text{NO}_3$ y **6** a diferentes concentraciones: (i) 15 mM (ii) 5 mM (iii) 2,5 mM (iv) 1,25 mM (v) 0,75 mM (vi) 0,375 mM.

A la vista de la Ilustración 17, se deduce que a medida que disminuye la concentración de la mezcla de reacción, va aumentando la proporción de una de las especies presentes, hasta que a la concentración de 5 mM se ve casi exclusivamente una sola especie cuyas señales de resonancia magnética nuclear están en buen acuerdo con la estructura metalocíclica propuesta.

Discusión de Resultados

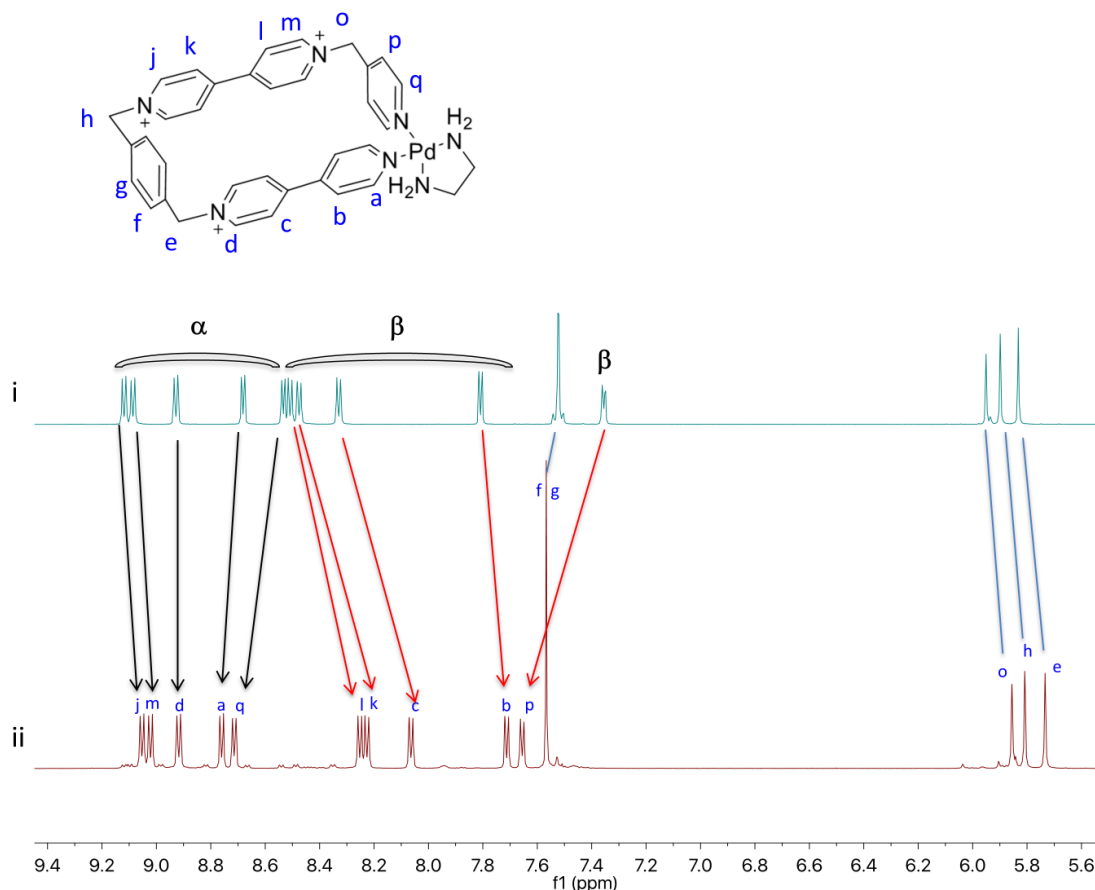


Ilustración 18. Espectro parcial de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz): (i) ligando $\text{L1}\cdot 3\text{NO}_3$ (ii) una disolución del metalociclo $\text{M1a}\cdot 5\text{NO}_3$ de concentración 5 mM.

Así, mediante la comparación del metalociclo $\text{M1a}\cdot 5\text{NO}_3$ con el ligando sin enlazar al centro metálico, $\text{L1}\cdot 3\text{NO}_3$, se puede observar que se produce un desplazamiento a campo bajo de los protones a y q correspondientes a los hidrógenos en α a los nitrógenos libres de las unidades de piridina que pueden coordinarse al centro metálico, indicando que se produce el enlace covalente dativo. Además, los protones piridínicos en β sufren un apantallamiento debido a la formación de una cavidad hidrofóbica en el interior de la metaloestructura.

2.3 Formación del metalociclo $\text{M1b}\cdot 5\text{NO}_3$

Con el fin de caracterizar más exhaustivamente la especie metalocíclica formada mediante espectrometría de masas, se lleva a cabo la formación del análogo de platino $\text{M1b}\cdot 5\text{NO}_3$. Como hemos visto a lo largo del estudio del metalociclo $\text{M1a}\cdot 5\text{NO}_3$, la labilidad del enlace de coordinación piridina-paladio(II) puede ser muy útil en procesos de autoensamblaje supramolecular, sobre todo en casos de autoensamblaje termodinámico estricto a temperatura ambiente, ya que todas las

especies presentes están en equilibrio en esas condiciones, permitiéndose así la autocorrección de errores.

En nuestro caso, sin embargo, la elección de un enlace tan lábil trae también varias desventajas importantes, que son, sobre todo, la baja estabilidad de las estructuras obtenidas, que dificultan mucho su aislamiento de la disolución original por la potencial formación de oligómeros a concentraciones altas y de componentes no ensamblados a bajas concentraciones.

Una forma de solucionar estos problemas, es la utilización de un enlace Pt-N más inerte que refuerce la estabilidad de los metalociclos y permita su aislamiento y completa caracterización.

2.3.1 Concepto de “Molecular Lock”

La utilización de centros metálicos de platino (II), análogos en su geometría a los de paladio (II), da mayor fortaleza al enlace de coordinación con la piridina. Además, este enlace tiene doble carácter, ya que su inercia cinética a temperatura ambiente se convierte en labilidad a alta temperatura. Esta dualidad sirvió a Fujita y colaboradores para diseñar el concepto de “molecular lock”³⁵.

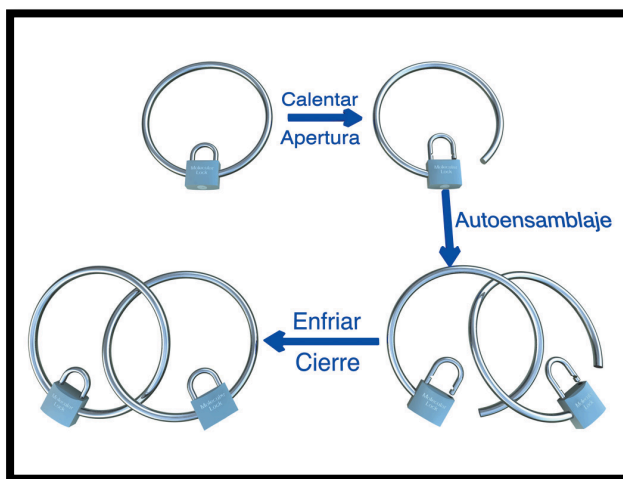


Ilustración 19. Representación esquemática del concepto de "molecular lock".

Lo primero que sucede tras la disolución del complejo de platino(II) y los ligandos piridínicos es la reacción desordenada de ambas, por la gran tendencia de los grupos piridina por coordinar al platino(II) frente a la labilidad de los ligandos nitrato, obteniéndose los productos cinéticos que son una mezcla de oligómeros. Para que tenga lugar el autoensamblaje, es necesario llevar el sistema a

³⁵ Fujita, M.; Ibukuro, F.; Yamaguchi, K.; Ogura K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4175-4176.

Discusión de Resultados

condiciones tales que la formación del enlace piridina-platino(II) sea reversible, es decir, aumentar la temperatura. De esta forma se establece el equilibrio y el proceso de autoensamblaje tiene lugar obteniéndose el producto termodinámico.

Basándonos en dicha idea, y con el fin de lograr el aislamiento de los metalociclos, el grupo de investigación ha desarrollado y optimizado una metodología para la formación de los análogos de platino. Así, en primer lugar se lleva a cabo la síntesis mediante el calentamiento por microondas,³⁶ produciéndose de esta de forma la estructura buscada de forma eficiente y disminuyendo los tiempos de reacción comparados con los métodos convencionales.³⁷ Finalmente, precipitaremos el producto como sal de hexafluorofosfato, de forma que lo aislemos del medio de reacción.

2.3.2 Formación del metalociclo M1b·5NO₃

La reacción entre el ligando L1·3NO₃ y el complejo de paladio (II) **7** se lleva a cabo según el procedimiento descrito anteriormente.

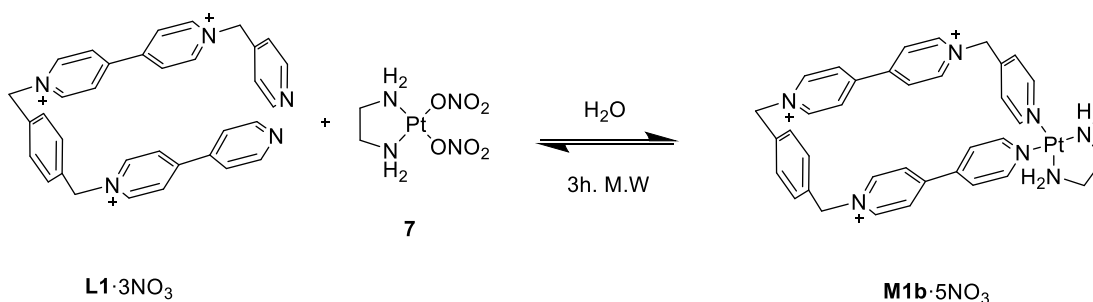


Ilustración 20. Equilibrio de formación del metalociclo 24·5NO₃

Así, se añade una disolución 1,25 mM de L1·3NO₃ y un equivalente de **7** a un vial de microondas y se calienta durante 3 horas a 150 centígrados. Se concentra a sequedad y se realiza un RMN ¹H, el cual muestra un juego de señales mayoritario en buen acuerdo con la formación del metalociclo M1b·5NO₃ (Ilustración 21).

³⁶ López-Vidal, E. M.; Blanco, V.; García, M. D.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Org. Lett.* **2012**, 14, 580.

³⁷ (a) Tierney, J. P.; Lidström, P. *Microwave Assisted Organic Synthesis*, Blackwell Publishing, Boca Raton, FL, **2005**. (b) Hoz, A.; Díaz-Ortis, A.; Moreno, A.; Langa, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3659. (c) Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225. (d) Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41,629.

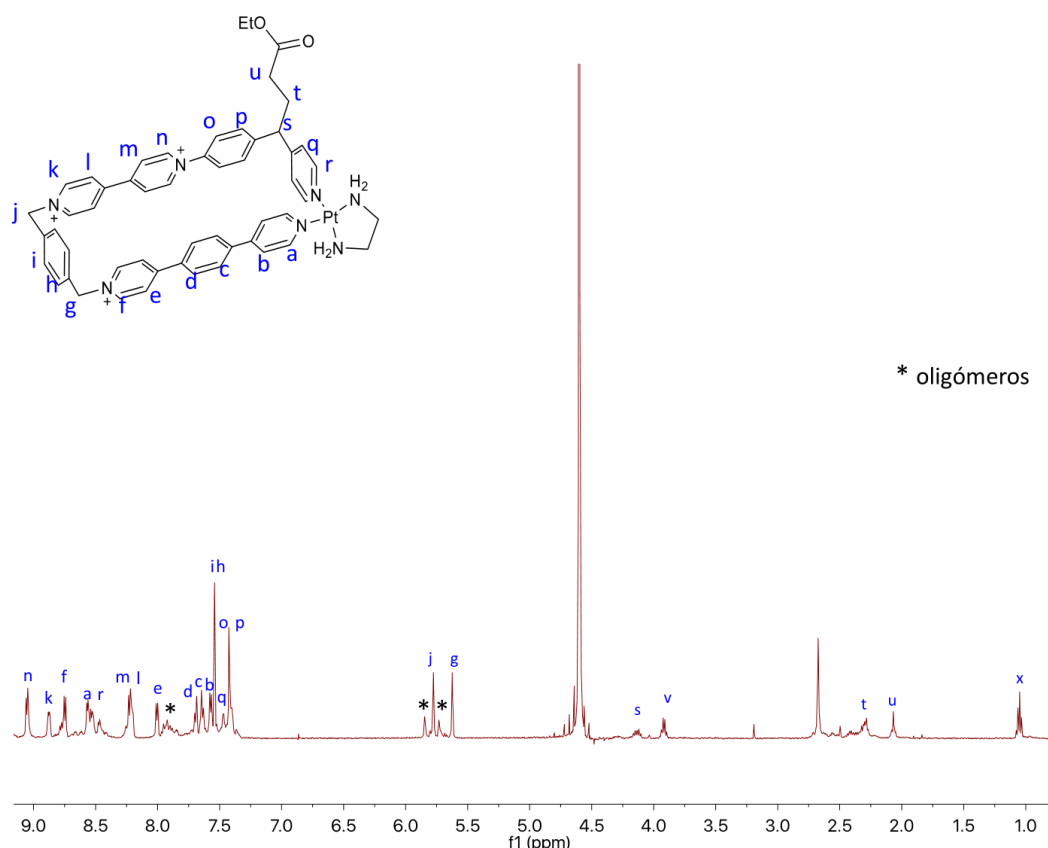


Ilustración 21. Espectro parcial de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz) del metalociclo **M1b**· 5NO_3 .

Tras observar que se forma el metalociclo mayoritariamente en medio acuoso mediante control termodinámico, se precipita como sal de hexafluorofosfato y se analiza mediante espectrometría de masas de baja y alta resolución, observando que los picos experimentales coinciden con los reportados en la bibliografía.^{28b}

2.4 Formación del complejo de inclusión **C1a**· 2Na · 5NO_3

Con el fin de utilizar el metalociclo **M1a**· 5NO_3 como receptor de sustratos aromáticos, se lleva a cabo el proceso de complejación del fenilendiacetato sódico. Para ello se añade a una disolución del metalociclo 5 mM, concentración a la que ensambla correctamente, un equivalente del sustrato **8**· 2Na (Ilustración 22).

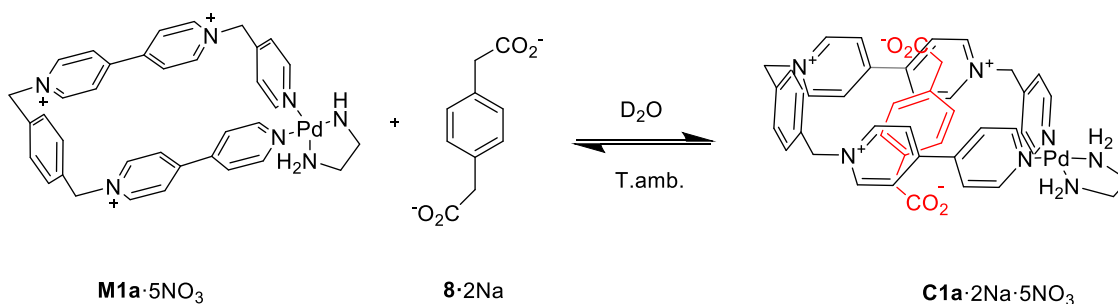


Ilustración 22. Equilibrio de formación del complejo de inclusión **C1a**· 2Na · 5NO_3

Discusión de Resultados

La nueva especie formada presenta un espectro de resonancia magnética nuclear de protón con algunas características que indican la inserción del anión fenilendiacetato sódico en la cavidad de la metaloestructura (Ilustración 23).

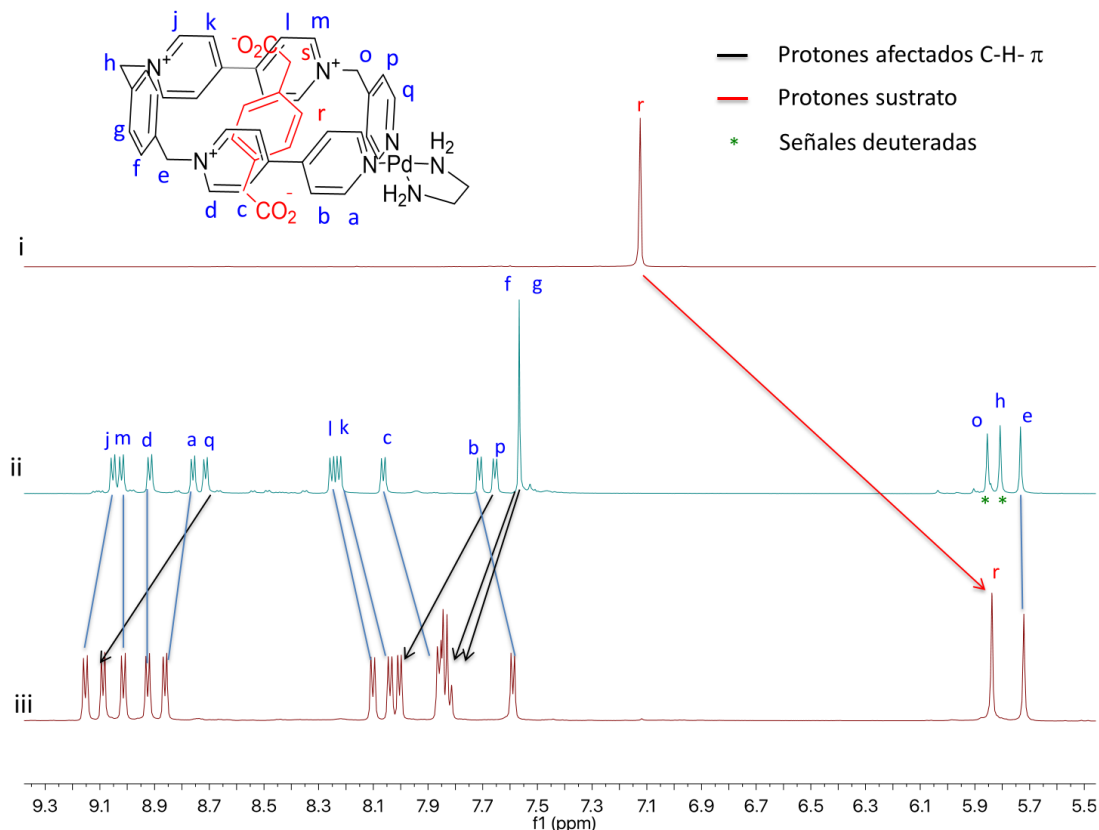


Ilustración 23. Espectro parcial de RMN de ^1H (D₂O, 500 MHz) (i) fenilendiacetato sódico (ii) metalociclo 5 mM (iii) complejo de inclusión.³⁸

En primer lugar, en la ilustración 23 se puede ver como el singlete correspondiente a los hidrógenos aromáticos del sustrato (r) aparece muy desplazado a campo alto, señal inequívoca de su introducción en la cavidad del receptor. En segundo lugar, además del apantallamiento propio de la inserción en la cavidad, la geometría del complejo de inclusión favorece la formación de enlaces de hidrógeno entre los protones aromáticos del sustrato y las nubes π de los anillos aromáticos orientados perpendicularmente a los mismos, que provocan que el efecto apantallante de estos núcleos sea más acusado. El notable desplazamiento a campo bajo de las señales del anillo *p*-alquilpiridínicos y fenilénico (protones q, p y g, f respectivamente) es también consecuencia de la inclusión del anión en la

³⁸ La señal "s" en la zona alifática se ha omitido para poder mostrar con claridad la zona aromática del espectro.

cavidad, ya que se encuentra en el plano desapantallante de las corrientes de anillo del sustrato. Finalmente, el resto de señales del metalociclo sufre ligeras variaciones, debido al apantallamiento o desapantallamiento generado por la molécula plantilla. Las señales más afectadas son las de los protones en β a los nitrógenos biripidínicos (b, c, k, l), que se encuentran más cerca del centro del anillo del anión, donde el efecto del apantallamiento es mayor. Por último, los protones en α al nitrógeno bipyridínico (a, d, j, m) y los CH₂, dos de ellos deuterados (o, h) debido a que son relativamente ácidos, no se ven muy afectados por la inclusión, ya que quedan en una zona intermedia entre apantallamiento y desapantallamiento debido a la lejanía y a la posición relativa con respecto al plano del anillo del sustrato.

3 Estudio de los metalociclos derivados del ligando (\pm)-L2·3NO₃

Siguiendo con el segundo objetivo propuesto en la memoria, que se basa en la extensión de la síntesis de ligandos mononucleares para obtener estructuras metalocíclicas con distintas dimensiones y grupos funcionales se lleva a cabo la síntesis del ligando (\pm)-L2·3NO₃.

3.1 Síntesis del ligando (\pm)-L2·3NO₃

El ligando (\pm)-L2·3NO₃ se obtuvo de forma similar al ligando L1·3NO₃, según lo mostrado en la Ilustración 24.

Discusión de Resultados

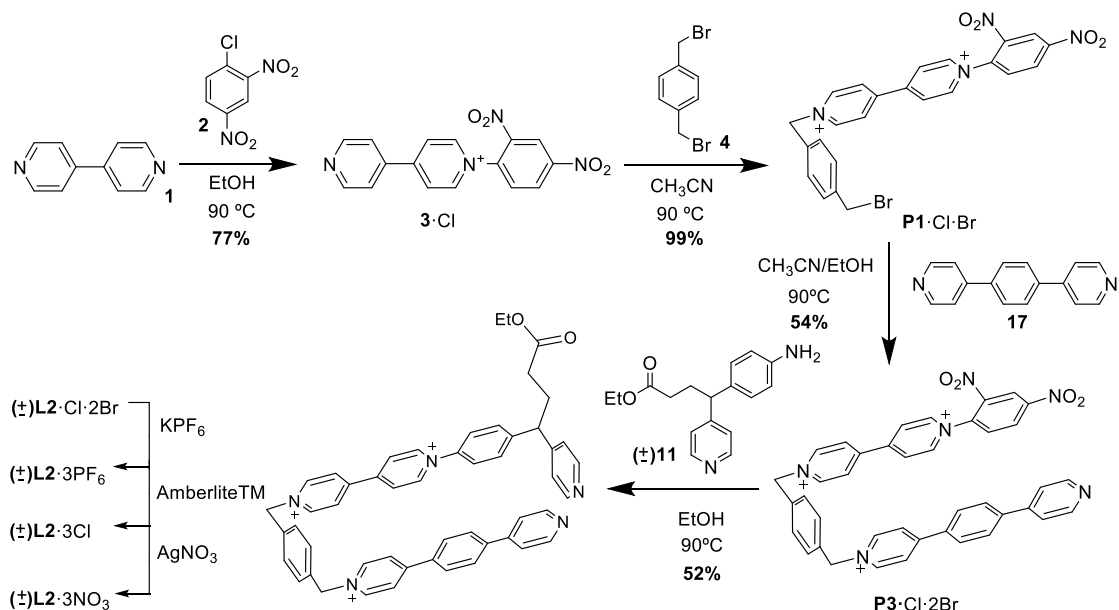


Ilustración 24. Esquema de síntesis del ligando $(\pm)\text{-L2}\cdot 3\text{NO}_3$

Como se puede ver en el esquema, y a diferencia de la síntesis del ligando **L1**, en lugar de utilizar en la segunda alquilación la 4,4'-bipiridina, **1**, se realiza la reacción de **P1** y 1,4-di(piridin-4-il)benzeno (**17**). Dado que el compuesto **17** presenta 3 anillos aromáticos, el precursor **P3** contiene un anillo aromático adicional en su estructura que le proporciona una mayor longitud en relación al precursor **P2**. Debido a este motivo, y acorde con las dimensiones del ligando final, es necesario hacer reaccionar al precursor **P3** con una amina que, mediante una reacción de Zincke, presente dos unidades aromáticas (derivada de 4-fenilpiridina). A su vez, y con el fin de funcionalizar el ligando en la posición α a una de las piridinas que se coordinará al centro metálico, se utilizó la secuencia sintética mostrada en la Ilustración 25 para la formación de la amina aromática precursora $(\pm)\text{-11}$, con un grupo éster en posición α a la piridina.³²

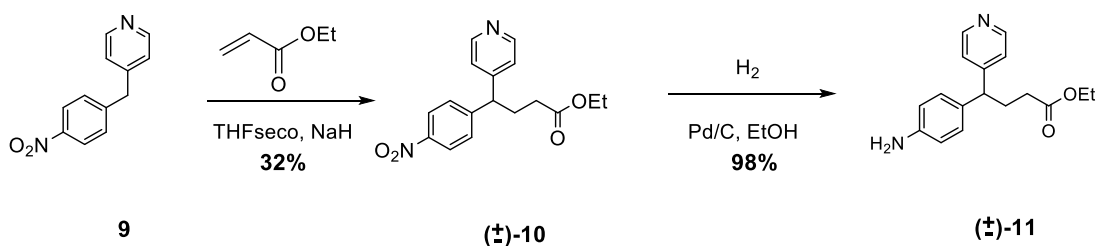


Ilustración 25. Esquema para la funcionalización de la amina aromática con el grupo éster.

Así, en lugar de partir de la amina con la unidad de piridina y el grupo fenileno, se utiliza el mismo compuesto pero con un grupo nitro. Dicho grupo nitro retira carga en posición *para*- al grupo metileno y de este modo, en presencia de una base es capaz de perder un protón y actuar como nucleófilo, hecho que no sucedería si estuviera la amina. Asimismo, al estar en presencia de un buen electrófilo como es el acrilato de etilo, se produce la reacción de adición 1,4 tipo Michael, que conduce a la formación del racemato (\pm)-**10**. Finalmente, se lleva a cabo la reducción del grupo nitro mediante hidrogenación para conseguir el compuesto (\pm)-**11**, que presenta un grupo amina y un grupo éster.

Según lo mostrado, la reacción de Zincke entre (\pm)-**11** y la sal de bipyridinio activada **3** permitió la obtención, tras las respectivas reacciones de metátesis, del ligando (\pm)-**L2**·3NO₃ con un aceptable rendimiento global del 21%.

La elucidación estructural de (\pm)-**L2**·3NO₃ se realizó mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear. El espectro de RMN de ¹H del ligando (\pm)-**L2**·3NO₃ muestra 16 señales en la zona aromática, pertenecientes a los anillos de fenileno y bipyridina, dos singletes correspondiente a los carbonos sp³ y un juego de señales en la zona alifática. Para llevar a cabo la asignación inequívoca de dichas señales se realizan experimentos de ¹³C, DEPT 135, COSY, HSQC y HMBC.

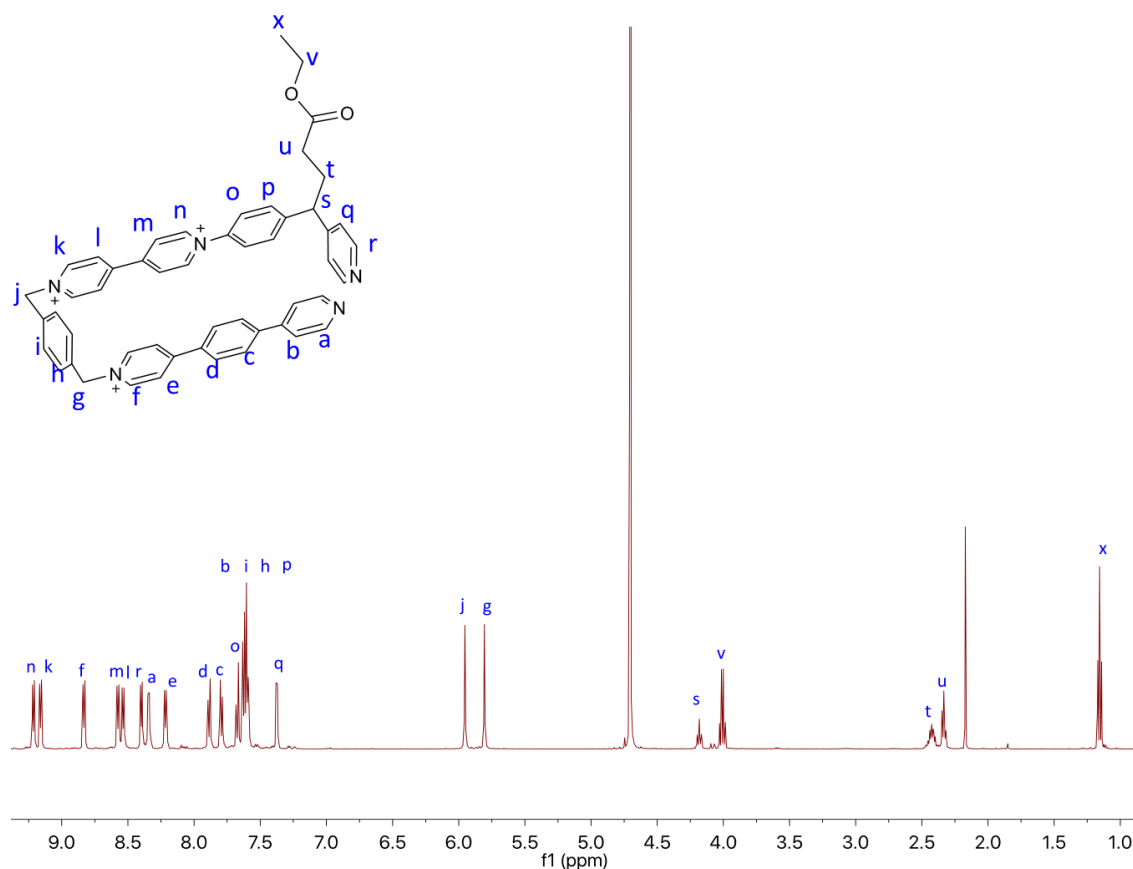


Ilustración 26. Espectro de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz) del ligando $(\pm)\text{-L2}\cdot 3\text{NO}_3$

Tras obtener y caracterizar estructuralmente el ligando $(\pm)\text{-L2}\cdot 3\text{NO}_3$, se estudia su autoensamblaje en torno a centros metálicos de Pd(II) y Pt(II) con el fin de obtener las correspondientes estructuras supramoleculares.

3.2 Formación del metalociclo $(\pm)\text{-M2a}\cdot 5\text{NO}_3$

La reacción entre el ligando $(\pm)\text{-L2}\cdot 3\text{NO}_3$ y el complejo de paladio (II) **6** se muestra en el siguiente esquema:

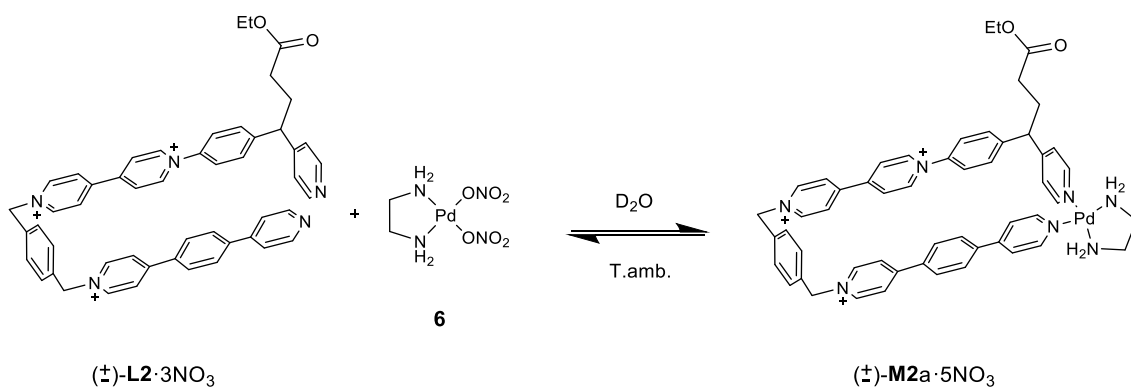


Ilustración 27. Equilibrio de formación del metalociclo $(\pm)\text{-M2a}\cdot 5\text{NO}_3$

Una disolución de un equivalente del complejo **6** en una disolución 5 mM del ligando $(\pm)\text{-L2}\cdot 3\text{NO}_3$ en óxido de deuterio, conduce a un espectro de resonancia magnética con una única especie en disolución. Para corroborar que dicha especie corresponde a nuestro metalociclo, es decir, a la estructura cíclica más pequeña, se realizan ensayos de dilución.

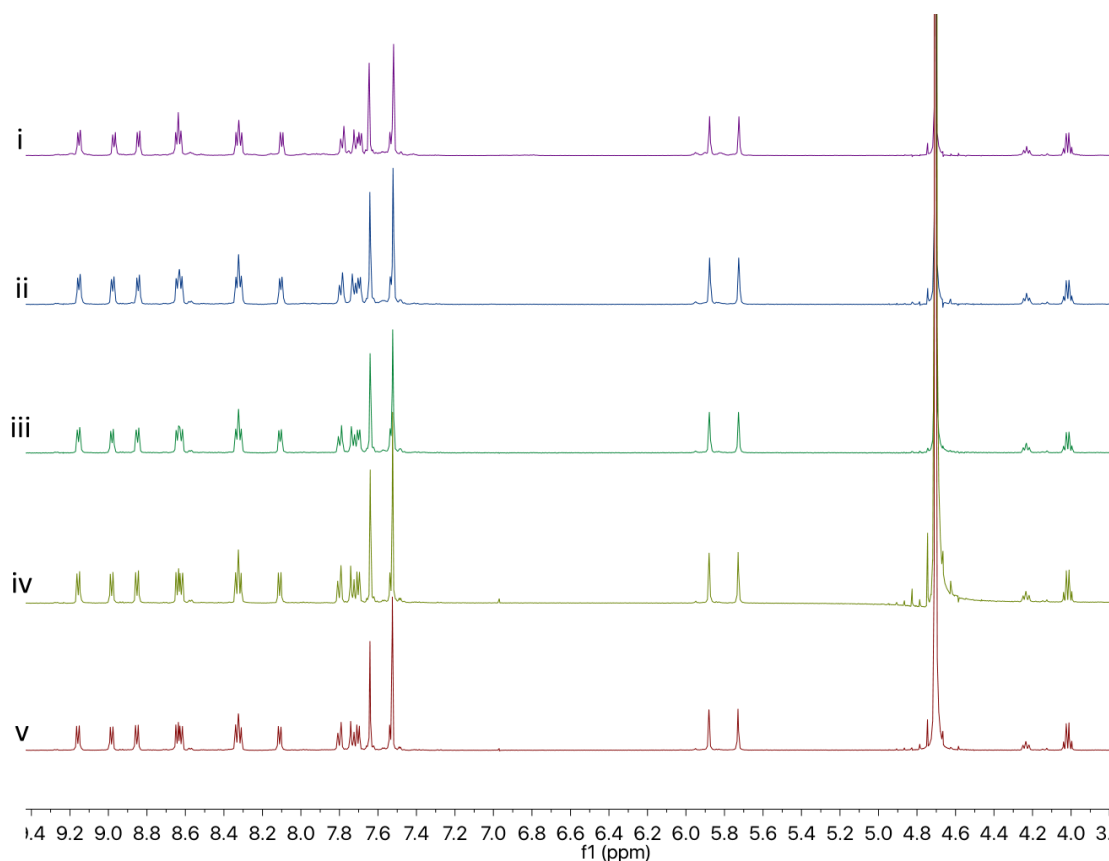


Ilustración 28. Espectros de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz) de una disolución de $(\pm)\text{-M2a}\cdot 3\text{NO}_3$ y **6** a diferentes concentraciones: (i) 5 mM (ii) 2,5 mM (iii) 1,25 mM (iv) 0,75 mM (v) 0,375 mM.

En efecto, la dilución de la muestra provoca únicamente la reducción de la intensidad y no una variación en los juegos de señales o la posición de las mismas

Discusión de Resultados

en ^1H -RMN, por lo que en las condiciones estudiadas existe una única especie en disolución en equilibrio lento en la escala de tiempos de RMN. A su vez, se compara el espectro de resonancia magnética nuclear del ligando sin coordinar con respecto al metalociclo formado.

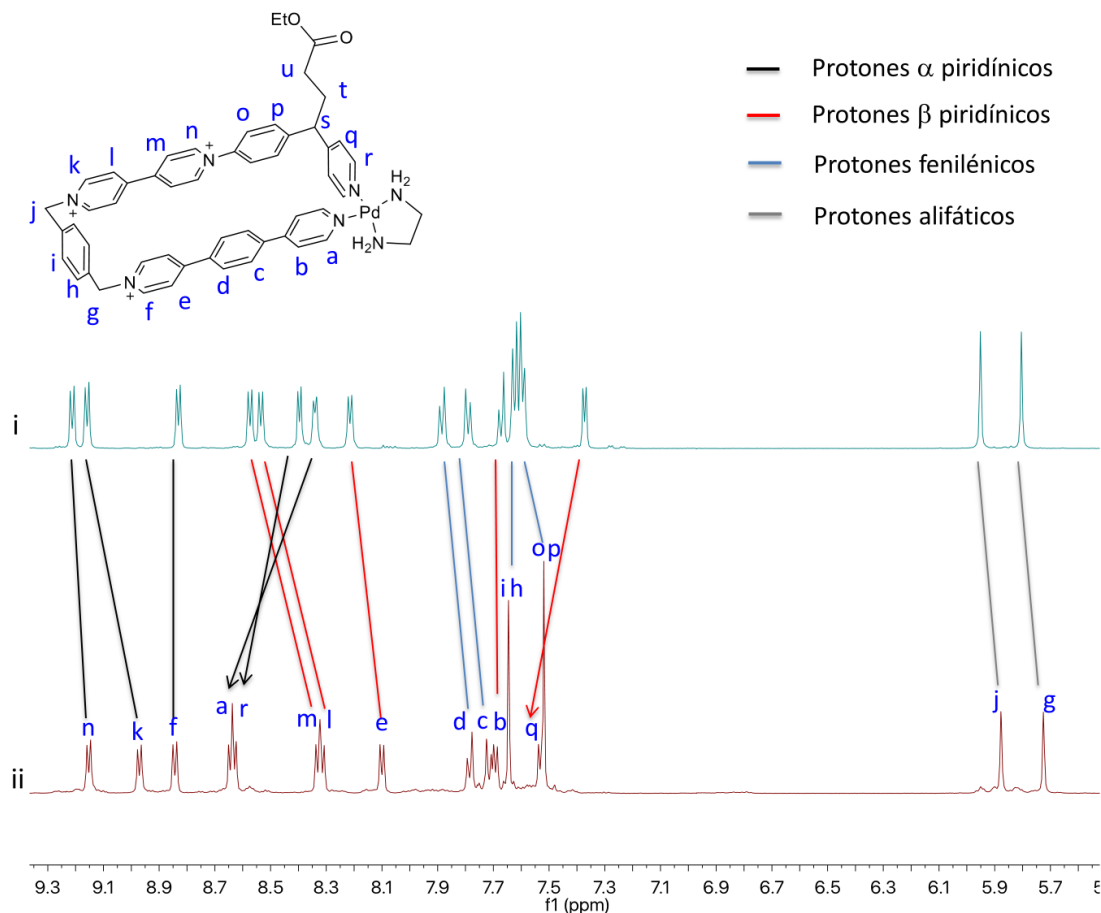


Ilustración 29. Espectro parcial de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz): (i) ligando $(\pm)\text{-L2}\cdot 3\text{NO}_3$ (ii) una disolución del metalociclo $(\pm)\text{-M2a}\cdot 5\text{NO}_3$ de concentración 2,5 mM.

Tras la comparación del metalociclo $(\pm)\text{-M2a}\cdot 5\text{NO}_3$ con el ligando sin enlazar al centro metálico, $(\pm)\text{-L2}\cdot 3\text{NO}_3$, se puede observar que se produce, del mismo modo que sucedía en compuesto $\text{M1a}\cdot 5\text{NO}_3$, un desplazamiento a campo bajo de los protones a y r correspondientes a los hidrógenos en α a los nitrógenos libres de las unidades de piridina que pueden coordinarse al centro metálico, indicando que se produce el enlace covalente dativo. Además, los protones piridínicos en β sufren un apantallamiento debido a la formación de una cavidad hidrofóbica en el interior de la metaloestructura. Para corroborar su formación, se prepara su análogo de platino $(\pm)\text{-M2b}\cdot 5\text{NO}_3$, que podrá ser caracterizado mediante espectrometría de masas.

3.3 Formación del metalociclo (±)-M2b·5NO₃

La reacción entre el ligando (±)-L2·3NO₃ y el complejo de platino (II) **7** se lleva a cabo del mismo modo que el análogo (±)-M1b·5NO₃.

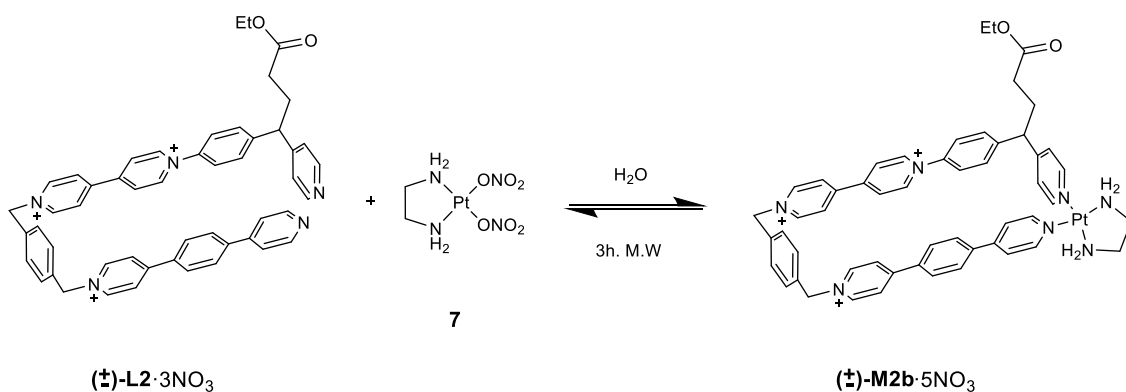


Ilustración 30. Equilibrio de formación del metalociclo (±)-M2b·5NO₃.

Así, se añade una disolución 2,5 mM de (±)-L2·3NO₃ y un equivalente de **7** y se calienta en el reactor de microondas durante 3 horas a 150 centígrados. Se concentra a sequedad y se realiza un RMN ¹H, el cual muestra un juego de señales mayoritario en buen acuerdo con la formación del metalociclo (Ilustración 31).

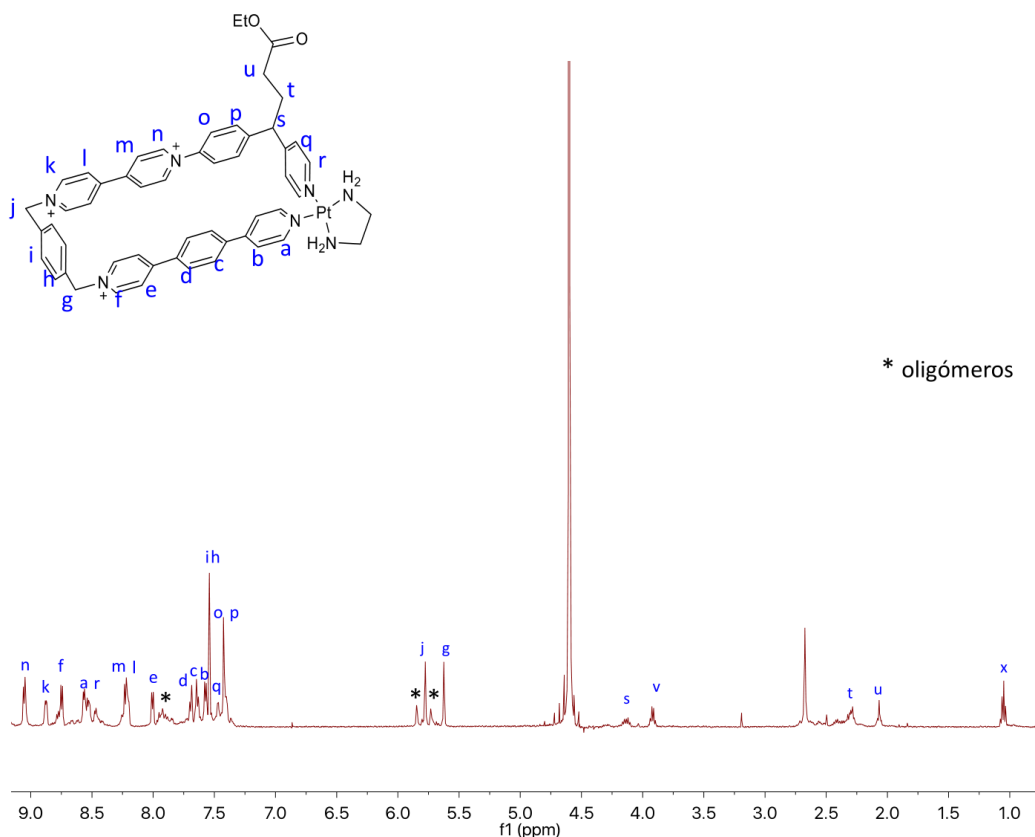


Ilustración 31. Espectro de RMN de ¹H (D₂O, 500 MHz) del metalociclo (±)-M2b·5NO₃.

Discusión de Resultados

Tras observar que se forma el metalociclo mayoritariamente mediante control termodinámico en las condiciones empleadas, se precipita como sal de hexafluorofosfato y se analiza mediante espectrometría de masas de baja y alta resolución, observando en el espectro ESI de alta resolución picos teóricos coincidentes con los experimentales. En la Ilustración 32 se muestra la comparación entre la distribución isotópica encontrada y la teórica para el pico correspondiente a la pérdida de dos iones hexafluorofosfato.

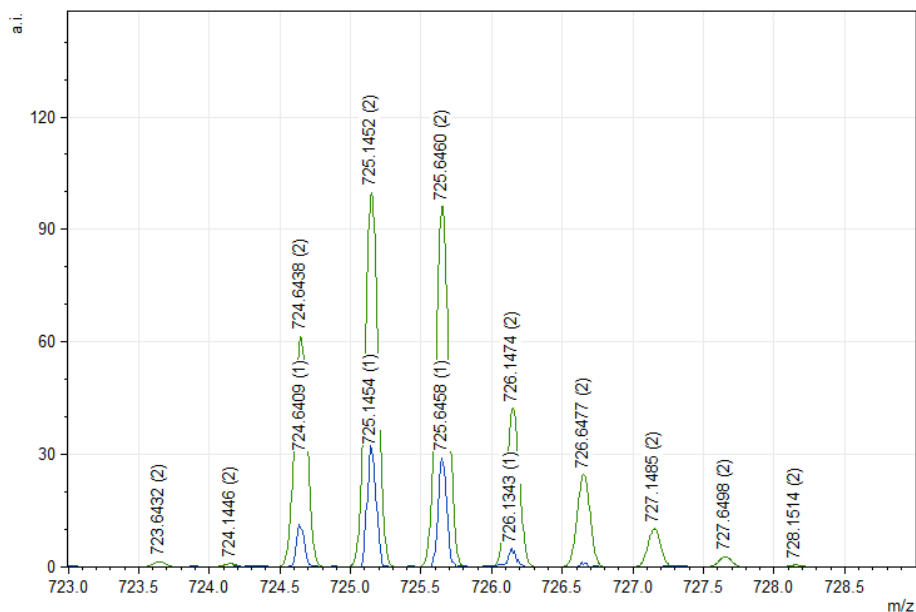


Ilustración 32. Resultado de la espectrometría de masas de alta resolución ESI(+) para el pico correspondiente a $C_{53}H_{54}N_7O_2F_{18}P_3Pt^{+2} [M+3PF_6]^{+2}$: (verde) Teórico. (azul) Experimental.

3.4 Formación del complejo de inclusión (\pm)-C2a·5NO₃

Del mismo modo que el metalociclo **M1a**·5NO₃, se procede a evaluar la capacidad de (\pm)-**M2a**·5NO₃ como receptor sustratos aromáticos. En este caso el proceso de complejación se realiza utilizando 1,5-dihidroxinaftaleno (**18**) como sustrato. La elección de dicho sustrato como modelo se lleva a cabo en base a sus dimensiones (óptimas para introducirse en un metalociclo de 2 o 3 unidades aromáticas de largo), y por su carácter marcadamente π -excedente. Con el fin de formar el complejo de inclusión deseado, se añade a una disolución del metalociclo (\pm)-**M2a**·5NO₃ 2,5 mM, concentración a la que ensambla correctamente, un equivalente del sustrato **18** (Ilustración 33).

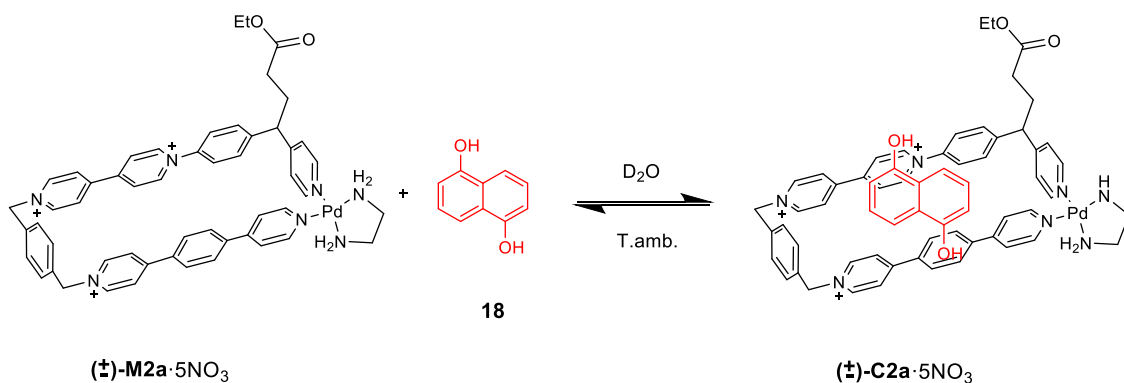


Ilustración 33. Equilibrio de formación del complejo de inclusión (±)-C2a·5NO₃.

La nueva especie formada presenta un espectro de resonancia magnética nuclear de protón con algunas características que indican la inserción de la plantilla 1,5-dihidroxi-naftaleno en la cavidad de la metaloestructura (Ilustración 34).

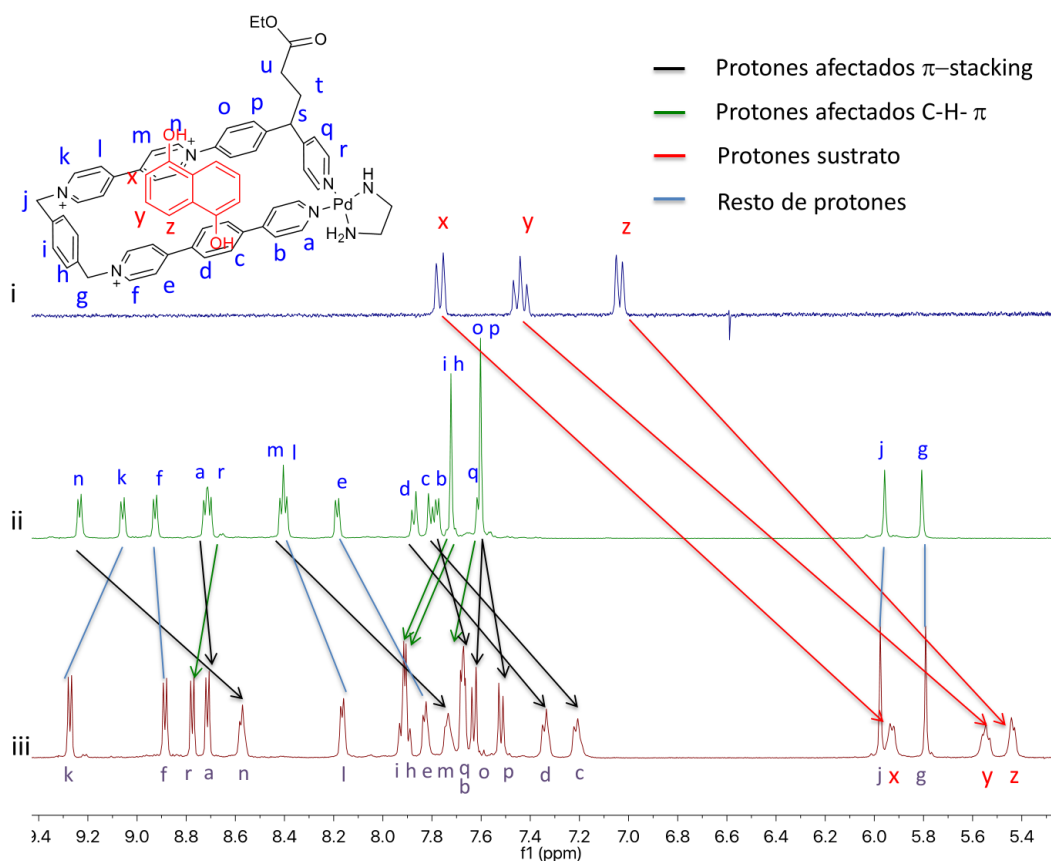


Ilustración 34. Espectro parcial de RMN de ¹H (D₂O, 500 MHz) (i) 1,5-dihidroxi-naftaleno (ii) metalociclo 2,5 mM (iii) complejo de inclusión.

En primer lugar, en la ilustración 34, se puede ver como las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos del sustrato (x, y, z) aparecen muy desplazadas a campo alto, señal inequívoca de su introducción en la cavidad del

Discusión de Resultados

receptor. En segundo lugar, además del apantallamiento propio de la inserción en la cavidad, la geometría del complejo de inclusión favorece la formación de enlaces de hidrógeno entre los protones aromáticos del sustrato y las nubes π de los anillos aromáticos orientados perpendicularmente a los mismos, que provocan que el efecto apantallante de estos núcleos sea más acusado. Finalmente, el notable desplazamiento a campo bajo de las señales del anillo *p*-alquilpiridínico y fenilénico (protones r, q y i, h respectivamente), es también consecuencia de la inclusión de la plantilla en la cavidad, ya que se encuentra en el plano desapantallante de las corrientes de anillo del sustrato.

4 Estudio del ligando (\pm)-L3·3NO₃

4.1 Síntesis del ligando (\pm)-L3·3NO₃

El ligando (\pm)-L3·3NO₃ fue obtenido siguiendo un procedimiento análogo al empleado para L1·3NO₃ y (\pm)-L2·3NO₃ (Ilustración 35).

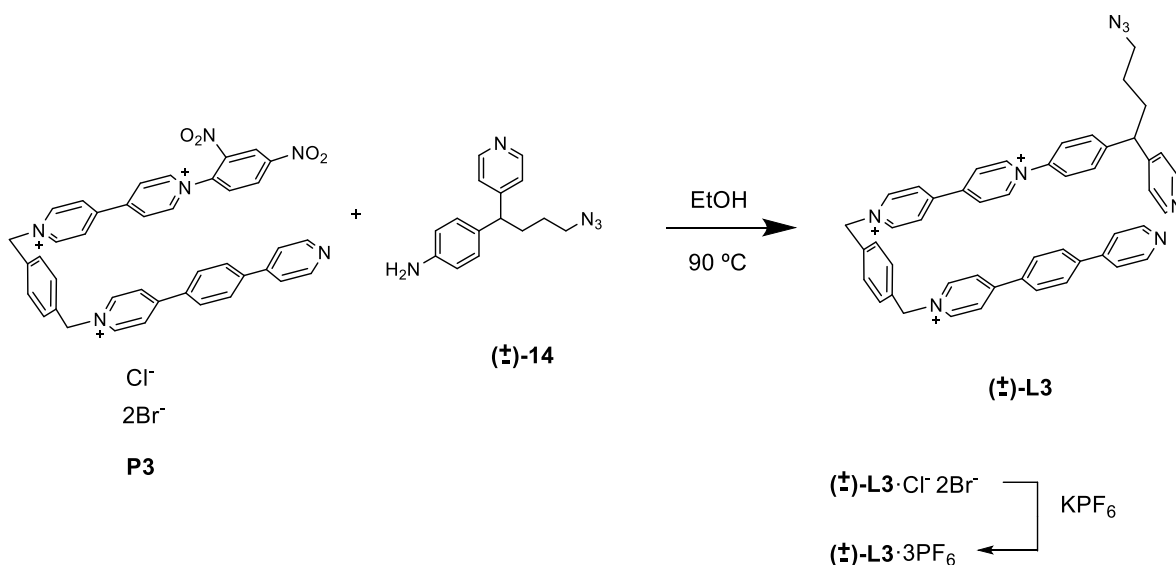


Ilustración 35. Esquema de síntesis del ligando (\pm)-L3·3PF₆

A diferencia de la síntesis de este último, donde se introducía el compuesto (\pm)-**11** a través de la reacción de Zincke, para la introducción del grupo azida se hace reaccionar el precursor **P3** con los grupos amino y azida (\pm)-**14** cuya síntesis parte del compuesto (\pm)-**11**. La síntesis esquematizada en la Ilustración 36 consta de un primer paso en el cual se reduce el grupo éster para formar el alcohol. Un segundo

paso en el que se genera un intermedio clorado altamente reactivo (dado que presenta un nucleófilo y un buen electrófilo en la misma molécula), y finalmente, un último paso donde se realiza la sustitución nucleófila del grupo cloro por reacción con azida sódica.

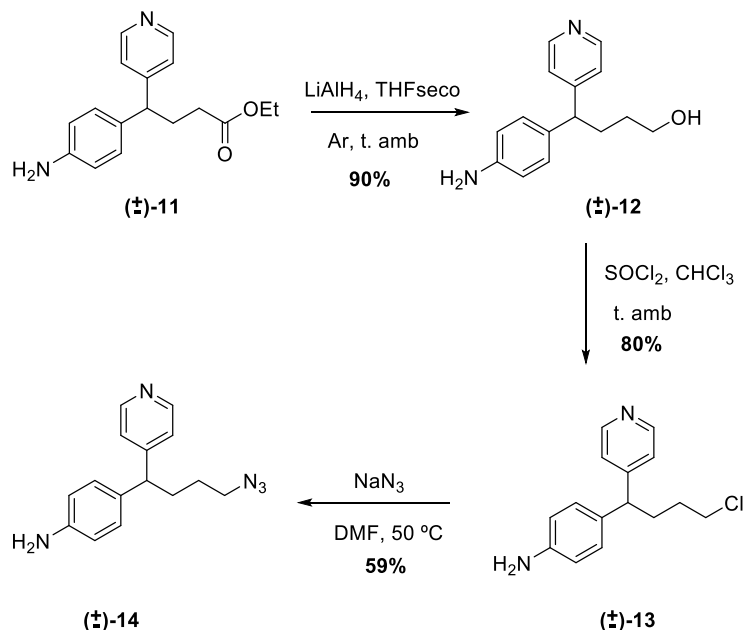


Ilustración 36. Esquema para la funcionalización de la amina aromática con el grupo azida.

Una vez realizada la reacción de Zincke entre la amina (±)-14 y el precursor **P3**, la elucidación estructural del ligando (±)-**L3**·3NO₃ se realizó mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear. El espectro de RMN de ¹H del ligando (±)-**L3**·3NO₃ muestra 16 señales en la zona aromática, pertenecientes a los anillos de fenileno y bipyridina, dos singletes correspondiente a los hidrógenos en carbonos sp³ arílicos y un juego de señales en la zona alifática. Sin embargo, el rendimiento de la síntesis y posterior purificación, mediante dos columnas cromatográficas, fue tan bajo que únicamente se consiguió cantidad suficiente para conseguir aislar el ligando como su sal de hexafluorofosfato.

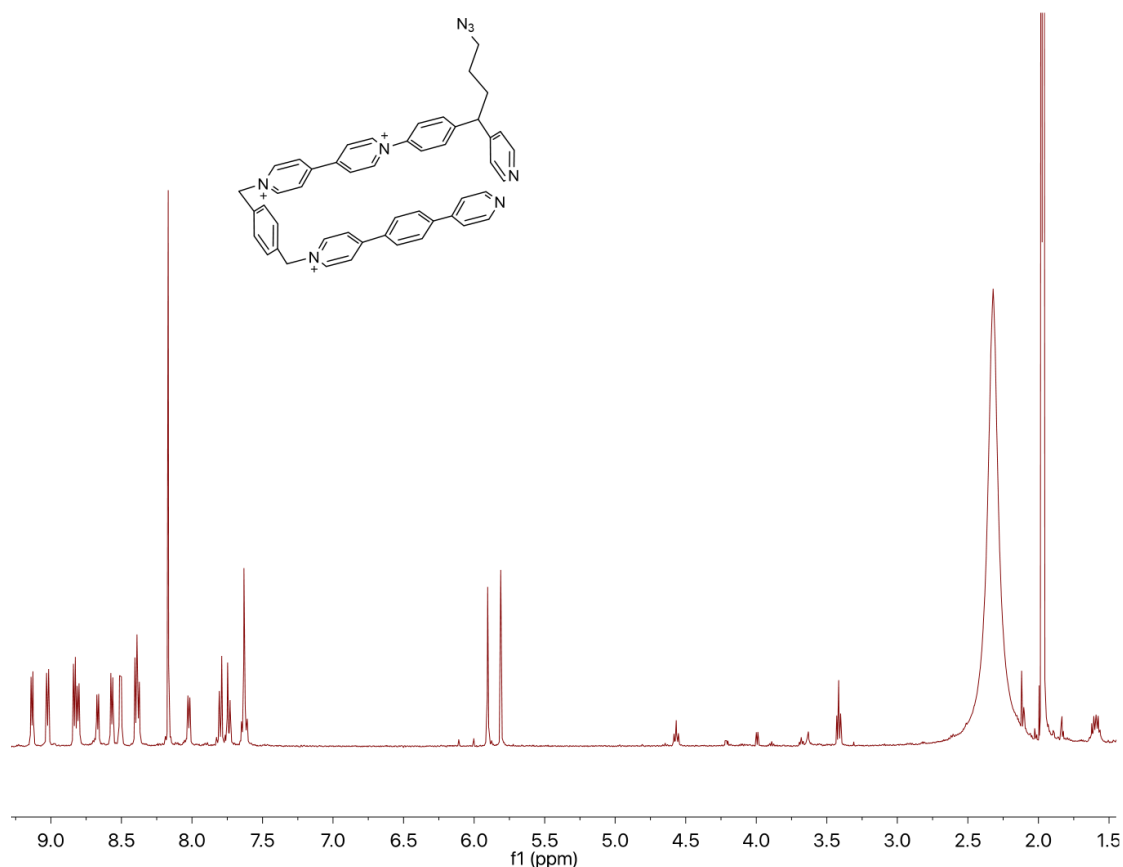


Ilustración 37. Espectro de RMN de ^1H (CD_3CN , 500 MHz) del ligando $(\pm)\text{-L3}\cdot 3\text{PF}_6$.

Tras varios intentos fallidos en la síntesis del ligando $(\pm)\text{-L3}\cdot 3\text{NO}_3$ mediante este método, se descarta este modo de inserción del grupo azida en el ligando dado su elevado número de etapas y a su alto coste sintético. Como consecuencia de este hecho, el cuarto y último objetivo que se planteaba en la memoria queda truncado, ya que se basaba en la posterior funcionalización del metalociclo de Pt derivado del ligando $(\pm)\text{-L3}\cdot 3\text{NO}_3$ mediante la reacción de cicloadición 1-3 dipolar catalizada por Cu en presencia de ácido ascórbico.

Actualmente, en el grupo de investigación se están buscando nuevas rutas sintéticas que combinen una alta eficiencia sintética y la introducción del grupo azida, altamente empleado, por ejemplo, en reacciones de cicloadición dipolar de Huisgen catalizadas por Cu.

IV. Parte experimental

1 General

Todos los reactivos comerciales fueron usados sin ninguna purificación adicional. En los casos necesarios, los disolventes empleados han sido purificados según los procedimientos publicados en la bibliografía. Durante todo este trabajo se ha usado agua de calidad Milli-Q, obtenida con un equipo Millipore Gradient A10.

Para la cromatografía en capa fina se usaron cromatofolios del gel de sílice Merk 60 HF₂₅₄₊₃₆₆ visualizados bajo radiación UV (254 y 360 nm). Las purificaciones mediante cromatografía en columna se han llevado a cabo a presión (flash) utilizando para ello gel de sílice Merk 60 (230-400 mesh).

Los espectros de RMN fueron realizados utilizando espectrómetros Bruker Avance 300, de 300 MHz para ¹H y 75 MHz para ¹³C, así como Bruker Avance 500, de 500 MHz para ¹H y 125 MHz para ¹³C con criosonda dual para ¹H y ¹³C para experimentos de alta sensibilidad, utilizando un disolvente deuterado como lock y la señal del disolvente protonado residual como referencia.

Los experimentos de espectrometría de masas fueron realizados en un espectrómetro Applied Biosystems QSTAR Elite con analizador híbrido LC-Q-q-TOF para ESI de baja y alta resolución.

Las reacciones llevadas a cabo con energía asistida por microondas se realizaron en un reactor Anton Paar Monowave 300 operando a 2455 MHz en viales de reacción sellados de 6 y 30 mL de capacidad provistos de agitación. El sistema opera a una potencia de entre 0 y 850 W. Las muestras fueron irradiadas con la potencia adecuada para trabajar a una temperatura de 150 °C, utilizando el modo de calentamiento "*as fast as possible*" (alcanzando dicha temperatura en aproximadamente 2 minutos). La temperatura en la mezcla de reacción fue monitorizada usando el sensor de infrarrojo incorporado en el equipo de microondas.

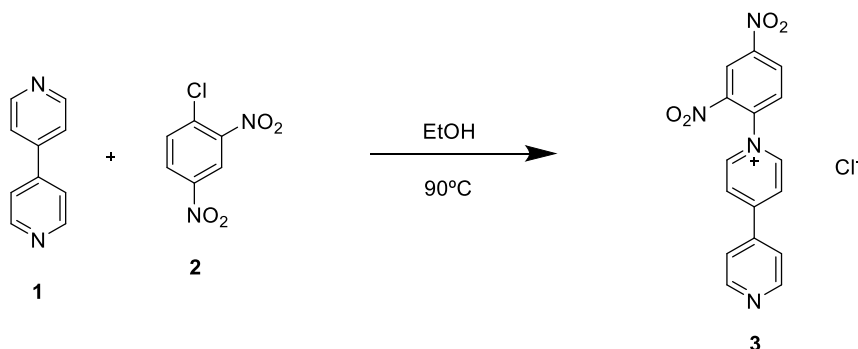
Para los casos en los que ha sido necesaria la agitación con energía de ultrasonidos se ha utilizado un aparato de ultrasonidos Branson 2510.

Parte experimental

2 Síntesis de los ligandos

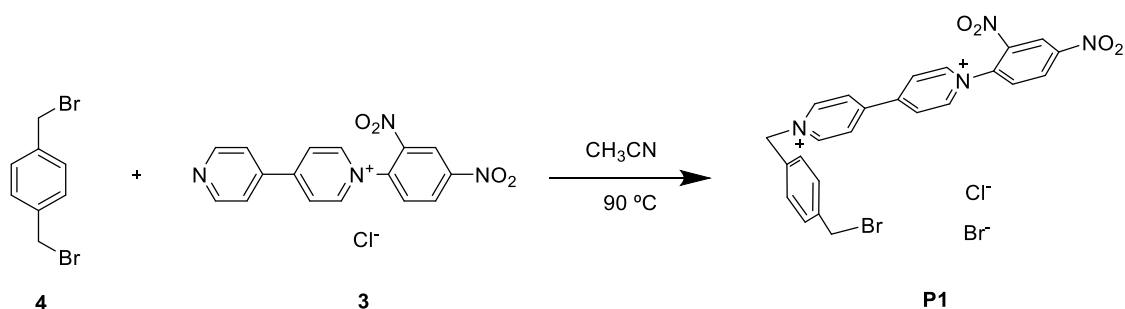
2.1 Síntesis del ligando sin funcionalizar

2.1.1 Síntesis de la sal de 4,4'-bipiridinio 3·Cl



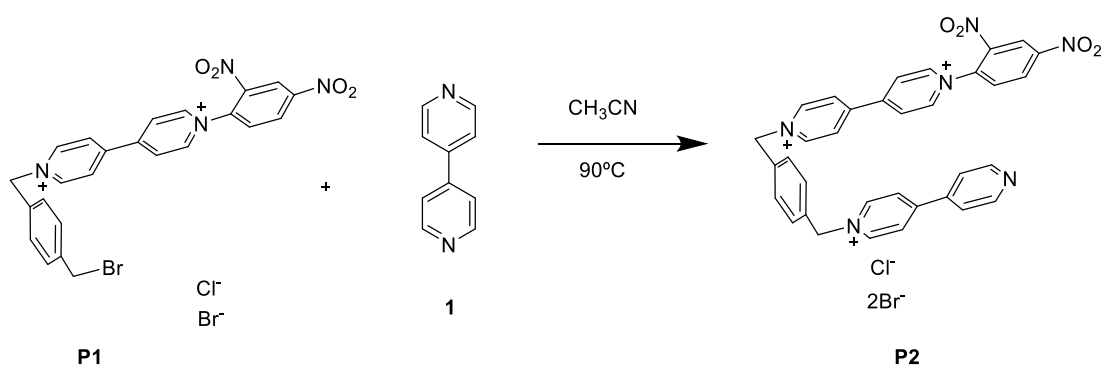
Se disuelven en un matraz de reacción 4,4'-bipiridina (**1**, 2,00 g, 13 mmol) y 1-cloro-2,4-dinitrobenceno (**2**, 2,60 g, 13 mmol) en 25 mL de EtOH. Se observa que la disolución así obtenida adquiere color amarillo. A continuación se deja 24 h a reflujo con agitación. A medida que la reacción avanza la disolución se oscurece hasta adquirir un tono marrón. Se monitoriza la reacción mediante CCF, utilizando como eluyente MeOH. Una vez acabada, sobre la mezcla de reacción se añaden 60 mL de éter provocando la precipitación del producto, el cual se filtra a vacío. Se realizan 2 lavados con porciones de 30 mL de acetato de etilo. El producto **3·Cl** es un polvo marrón que se obtiene con un rendimiento del 77%. RMN de ¹H (500 MHz, D₂O): δ 9.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H); 9.26 (d, J = 6.6 Hz, 2H); 8.95 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H); 8.86 (d, J = 6.3 Hz, 2H); 8.70 (d, J = 7.0 Hz, 2H); 8.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 8.05 (d, J = 6.5 Hz, 1H) ppm. Una pequeña fracción se precipita como sal de hexafluorofosfato presentando datos espectroscópicos de RMN de ¹H (500 MHz, CD₃CN) en buen acuerdo con la muestra **3·Cl** y HR-ESI-MS (m/z) calc. para $[M+PF_6]^+$, 407.1978, enc. 407.1981.

2.1.2 Síntesis del precursor P1·Cl·Br



Una mezcla de α,α' -dibromo-*p*-xileno (**4**, 6,5 g, 24,6 mmol) y sal de 4,4'-bipiridinio (**3**, 1,2 g, 3,3 mmol) se disuelven en 200 mL de CH₃CN y se dejan a reflujo 18 horas. El sólido amarillo formado se filtra lavando con 50 mL de CH₃CN. Obteniéndose el producto **P1**·Cl·Br con un 99% de rendimiento. RMN de ¹H (500 MHz, D₂O): δ 9.43 – 9.40 (m, 3H); 9.23 (d, J = 7.1 Hz, 2H); 8.95 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H); 8.81 (d, J = 7.0 Hz, 2H); 8.66 (d, J = 7.0 Hz, 2H); 8.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 5.98 (s, 2H); 4.69 (s, 2H) ppm. RMN de ¹³C (125 MHz, D₂O): δ 153.05 (C); 149.79 (C); 146.55 (CH); 145.65 (CH); 142,76 (C); 142.28 (C); 138.18 (C); 131.37 (C); 131.05 (CH); 130.63 (CH); 129.61 (CH); 128.35 (CH); 127.38 (CH); 127.15 (CH); 122.72 (CH); 64.65 (CH₂); 63.23 (CH₂) ppm. Una pequeña fracción se precipita como sal de hexafluorofosfato presentando datos espectroscópicos de RMN de ¹H (500 MHz, CD₃CN) en buen acuerdo con la muestra **P1**·Cl·Br y HR-ESI-MS (m/z) calc. para [M+Br+PF₆]⁺, 651.0226, enc. 651.0220.

2.1.3 Síntesis del precursor P2·Cl·2Br

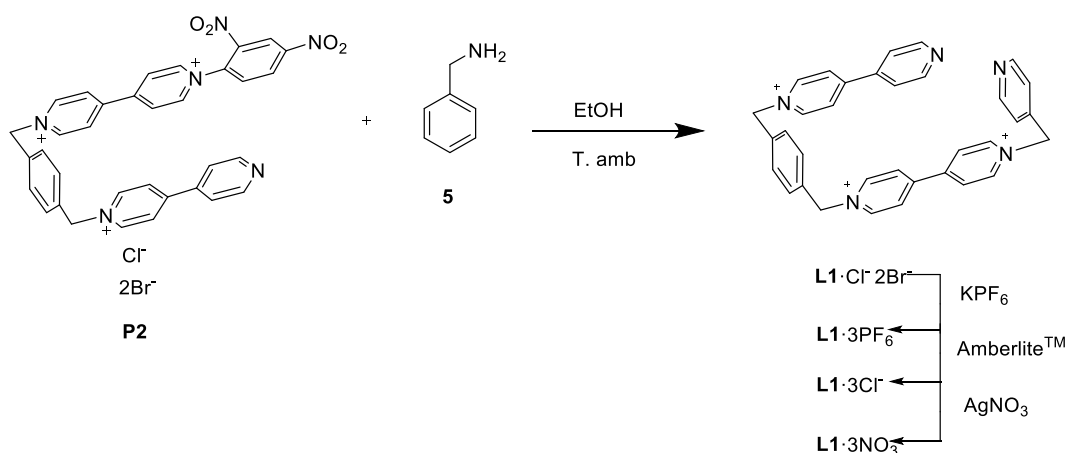


Se añaden a un matraz de reacción el precursor **P1**·Cl·Br (1,3 g, 2,08 mmol) y 4,4'-bipiridina (**1**, 391 mg, 2,50 mmol), y se disuelven en 400 mL de CH₃CN. La disolución se deja calentando a reflujo 18 horas. El sólido naranja se filtra lavando

Parte experimental

con 75 mL de CH₃CN y obteniéndose el producto **P2**·Cl·2Br en un 78% de rendimiento. RMN de ¹H (500 MHz, D₂O) δ 9.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H); 9.41 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H); 9.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H); 9.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H); 9.03 – 8.98 (m, 2H); 8.96 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H); 8.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H); 8.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H); 8.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H); 8.47 – 8.40 (m, 2H); 8.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H); 7.67 (d, *J* = 3.2 Hz, 4H); 6.04 (s, 2H); 6.00 (s, 2H). RMN de ¹³C (125 MHz, D₂O): δ 152.96 (C); 151.82 (C); 151.38 (C); 149.95 (C); 149.75 (C); 149.47 (C); 146.58 (CH); 143.35 (CH); 142.76 (CH); 138.19 (C); 134.22 (C); 133.93 (C); 131.11 (CH); 130.67 (CH); 130.40 (CH); 130.29 (CH); 127.56 (CH); 127.22 (CH); 127.07 (CH); 125.67 (CH); 125.52 (CH); 122.72 (CH); 64.27 (CH₂); 63.97 (CH₂) ppm. Una pequeña fracción se precipita como sal de hexafluorofosfato presentando datos espectroscópicos de RMN de ¹H (500 MHz, CD₃CN) en buen acuerdo con la muestra **P2**·Cl·2Br y HR-ESI-MS (*m/z*) calc. para [M+2PF₆]⁺ 873.1371, enc. 873.1348.

2.1.4 Síntesis de L1·3NO₃ mediante reacción de Zincke.



Una mezcla de precursor **P2**·Cl·2Br (400 mg, 0,513 mmol) y picolilamina (**5**, 78 μL, 0,770 mmol), se disuelven en 15 mL de EtOH y se dejan reaccionando 2 horas a temperatura ambiente. El crudo se concentra bajo presión reducida y se purifica mediante cromatografía en columna empleando como eluyente una mezcla de NaCl_{aq}(0,57M)/MeOH/CH₃CN(1:1:4). Se juntan las fracciones que contienen el producto eliminándose el disolvente a presión reducida. Se eliminan las sales provenientes de la cromatografía mediante lavados con EtOH, obteniéndose un aceite de color naranja. El aceite se disuelve en la mínima cantidad de agua y a continuación se añade KPF₆ en exceso. El precipitado formado se filtra, lavando con 10 mL de agua. Se obtiene así como un sólido de color naranja **L1**·3PF₆ con un 58%

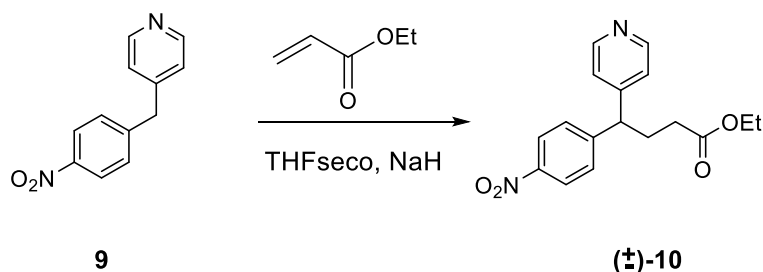
de rendimiento. RMN de ^1H (500 MHz, CD_3NO_2): δ 9,15 (d, $J = 6,9$ Hz, 2 H); 9,12 (d, $J = 6,9$ Hz, 2 H); 9,02 (d, $J = 6,9$ Hz, 2 H); 8,95 (d, $J = 6,4$ Hz, 2 H); 8,84 (d, $J = 6,2$ Hz, 2 H); 8,62 (d, $J = 6,9$ Hz, 2 H); 8,57 (d, $J = 6,9$ Hz, 2 H); 8,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 2 H); 8,12 (d, $J = 6,4$ Hz, 2 H); 7,83 (d, $J = 6,2$ Hz, 2 H); 7,70 (s, 4 H); 6,26 (s, 2 H); 6,04 (s, 2 H); 5,99 (s, 2 H) ppm. RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3NO_2) δ : 153,92 (C); 151,83 (C); 150,80 (C); 148,11 (C); 148,05 (CH); 146,32 (CH); 145,94 (CH); 145,63 (CH); 145,53 (CH); 145,12 (CH); 134,62 (CH); 134,01 (CH); 130,52 (CH); 130,43 (CH); 128,12 (CH); 127,73 (CH); 126,82 (CH); 125,21 (CH); 123,61 (CH); 64,60 (CH_2); 64,12 (CH_2); 63,27 (CH_2) ppm. HR-ESI-MS (m/z) calc. para $[\text{M}+2\text{PF}_6]^+$, 798.1779, enc. 798.1783.

El ligando **L1** como sal de hexafluorofosfato (280 mg, 0,298 mmol) se disuelve en 53 mL de H_2O a la cual se adicionan la resina intercambiadora de iones AmberliteTM IRA 402 (3.84 g) y se agita hasta que el sólido en suspensión se disuelve por completo. Se filtra para eliminar la resina sobre una capa de Celite® y el filtrado se concentra bajo presión reducida para obtener el producto **L1**·3Cl (179 mg, 98 %). **L1**·3Cl (179 mg, 0.292 mmol) se disuelve en 120 mL de agua, se añade AgNO_3 (146 mg, 0.194 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 12 horas protegiendo el medio de reacción de la luz. Se filtra la mezcla sobre una capa de Celite® y el filtrado se concentra bajo presión reducida para obtener **L1**·3 NO_3 , aceite de color naranja, con un 97% de rendimiento. RMN de ^1H (500 MHz, D_2O): δ 9,25 (d, $J = 7,1$ Hz, 2 H); 9,18 (d, $J = 7,1$ Hz, 2 H); 9,10 (d, $J = 7,1$ Hz, 2 H); 8,94 (sa, 2 H); 8,84 (sa, 2 H); 8,66 (d, $J = 7,1$ Hz, 2 H); 8,58 (d, $J = 7,1$ Hz, 2 H); 8,49 (d, $J = 7,1$ Hz, 2 H); 8,31 (d, $J = 5,7$ Hz, 2 H); 7,90 (d, $J = 6,2$ Hz, 2 H); 7,62 (s, 4 H); 6,28 (s, 2 H); 5,99 (s, 2 H); 5,95 (s, 2 H) ppm. RMN de ^{13}C (125 MHz, D_2O): δ 152,22 (C); 151,43 (C); 150,52 (C); 150,14 (C); 148,47 (C); 146,58 (CH); 145,76 (CH); 145,35 (CH); 144,94 (CH); 143,93 (CH); 134,22 (CH); 134,01 (CH); 130,32 (CH); 130,23 (CH); 127,82 (CH); 127,32 (CH); 126,96 (CH); 125,57 (CH); 125,04 (CH); 64,21 (CH_2); 63,92 (CH_2); 62,30 (CH_2) ppm.

Parte experimental

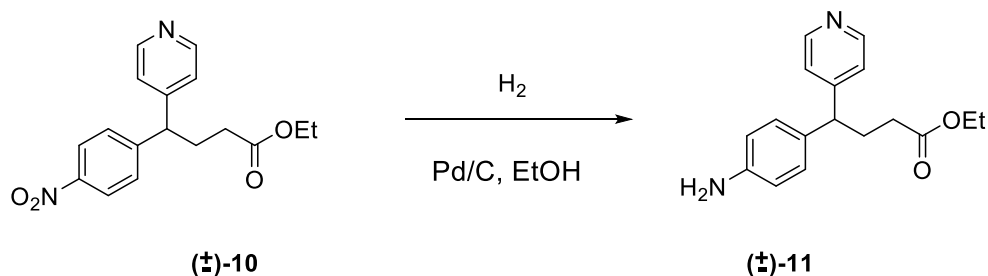
2.2 Síntesis de las aminas funcionalizadas con el grupo éster y el grupo azida

2.2.1 Síntesis de 4-(4-nitrofenil)-4-(piridin-4-il)butanoato de etilo (±)-10



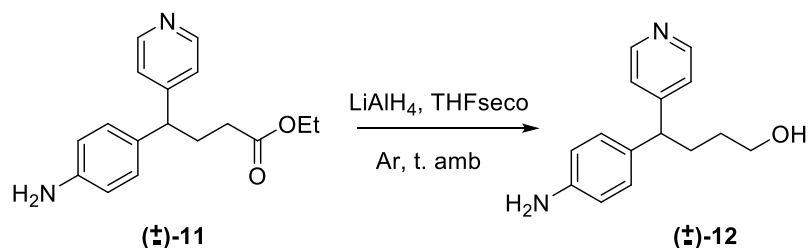
A una disolución de nitrobencilpiridina (**9**, 2,00 g, 9,33 mmol) en THF seco (40 mL) se le añade hidruro de sodio (246,2 mg, 12 mmol) bajo atmosfera de Ar. A esta suspensión se le adiciona a 0°C y con agitación vigorosa, otra disolución de etanoato de etilo (3,0 mL, 28 mmol) en THF seco (40 mL). Una vez se ha añadido la mezcla de reacción se deja a temperatura ambiente durante 24 horas. El transcurso de la reacción se monitoriza mediante CCF utilizando como eluyente AcOEt/Hexano (8:2). Una vez acabada, se *quenchea* la reacción con una disolución de NH₄Cl y se purifica el producto a través de una columna cromatográfica (SiO₂, AcOEt/Hexano 8:2). Se obtiene así (±)-**10** como un aceite con un rendimiento del 32%. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8.56 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H); 8.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H); 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H); 7.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H); 4.17 – 4.06 (m, 2H); 2.43 (tdd, *J* = 13.8, 10.3, 6.2 Hz, 1H); 2.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H); 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H) ppm. RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz): δ 172.49 (C); 151.12 (C); 150.34 (CH); 149.73 (C); 146.98 (C); 128.76 (CH); 124.07 (CH); 123.00 (CH); 60.68 (CH₂); 49.46 (CH); 32.01 (CH₂); 29.53 (CH₂); 14.18 (CH₃) ppm. HR-ESI-MS (*m/z*) calc. para [M+H]⁺ 315.1339, enc. 315.1353.

2.2.2 Síntesis de 4-(4-aminofenil)-4-(piridin-4-il)butanoato de etilo (±)-11.



En un matraz de reacción se prepara una disolución de (±)-**10** (0.82 g, 2,61 mmol) en 50 mL de EtOH. Se purga el matraz con 3 ciclos de vacío y argón. Se añade el catalizador Pd/C al 5% al matraz de reacción (0,154 g, 0,26 mmol). Se coloca un globo de hidrógeno dejando reaccionar 24 horas con agitación a temperatura ambiente. El avance de la reacción se monitoriza mediante cromatografía en capa fina con eluyente AcOEt/Hexano (9:1). Una vez acabada, se filtra la mezcla de reacción a vacío a través de una capa de Celite®, obteniéndose un sólido blanco que en disolución se torna amarillo cuyas características espectroscópicas coinciden con las del producto esperado (±)-**11**. El rendimiento de la reacción alcanza el 98%. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,49 (d, J = 6,3 Hz, 2H); 7,2 (d, J = 6,3 Hz, 2H); 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 4,10 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,84 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz): δ 173.36 (C); 155.10 (C); 149.26 (CH); 145.55 (C); 131.77 (CH); 128.96 (CH); 123.42 (CH); 115.58 (CH); 60.62 (CH_2); 49.19 (CH); 32.63 (CH_2); 30.08 (CH_2); 14.34 (CH_3) ppm. HR-ESI-MS (m/z) calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.1597, enc. 285.1605.

2.2.3 Síntesis de 4-(4-aminofenil)-4-(piridin-4-il)butanol (±)-12.

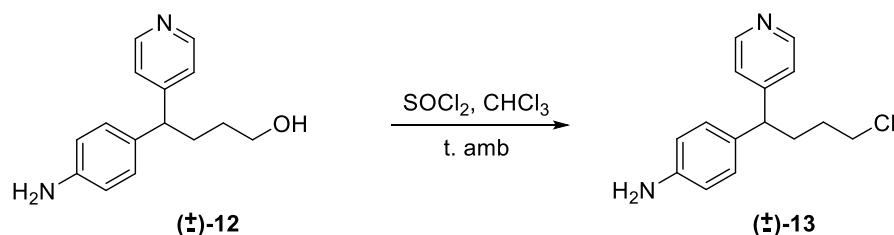


Una suspensión de LiAlH_4 (198 mg, 5,20 mmol) en 10,0 mL de THF seco es preparada en un matraz de reacción previamente purgado. En un embudo de

Parte experimental

presión compensada se introduce (\pm)-**11** (740 mg, 2,60 mmol) disueltos en 40 mL de THF seco. Se sumerge el matraz de reacción en un baño de hielo y se añade el contenido del embudo gota a gota bajo atmósfera de Ar a 0°C. Una vez se ha añadido todo el contenido del embudo se deja la mezcla 24 h a temperatura ambiente con agitación. Pasadas las 24 h, se observa que la mezcla de reacción ha adquirido un tono verdoso. Se sigue el proceso a través de CCF utilizando como eluyente AcOEt/Hexano (9:1). Una vez finalizada, el hidruro se *quenchea* con 25 mL de una mezcla de hielo y THF. Al final del proceso se observa la creación de un precipitado blanco y una disolución amarilla. El producto de reacción se filtra lavando el sólido dos veces con 20 mL de MeOH. Se lleva el producto a sequedad y se procede a purificar en columna cromatográfica (Si₂O, AcOEt/MeOH 9:1). Se obtiene así el aminoalcohol (\pm)-**12**, como un aceite blanco y con un 90% de rendimiento. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H); 7.13 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H); 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); 6.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H); 3.77 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H); 3.62 (td, *J* = 6.4, 0.7 Hz, 2H); 3.33 (s, 1H); 2.12 – 2.00 (m, 3H); 1.61 – 1.42 (m, 2H); 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H) ppm. RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 154.85 (C); 149.96 (CH); 145.37 (C); 133.12 (C); 128.92 (CH); 123.38 (CH); 115.61 (CH); 62.75 (CH₂); 49.89 (CH); 31.42 (CH₂); 31.21 (CH₂) ppm. HR-ESI-MS (*m/z*) calc. para [M+H]⁺ 243.1491, enc. 243.1501.

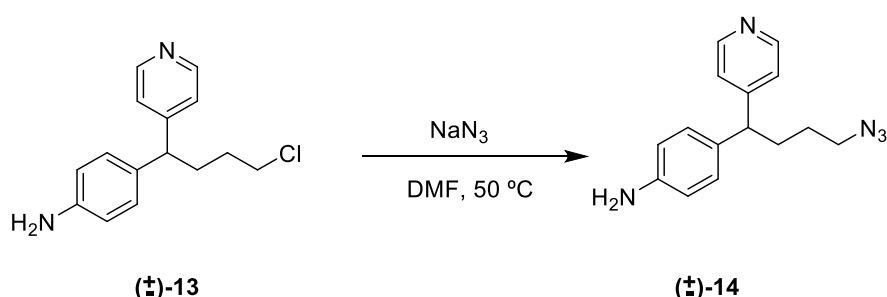
2.2.4 Síntesis de 4-(4-cloro-1-(piridin-4-il)butil)anilina (\pm)-13.



Se disuelve (\pm)-**12** (627 mg, 2,58 mmol) en la mínima cantidad de CHCl₃. Se sumerge el matraz de reacción en un baño de hielo y se añade cloruro de tionilo (1,77 mL, 22,58 mmol) gota a gota. Se observa la formación de un precipitado naranja al instante. Una vez se ha añadido todo el cloruro de tionilo, se retira el baño de hielo. Se monitoriza la reacción mediante una CCF con eluyente AcOEt/MeOH (9:1), dándose por finalizada tras 24 h. Se neutraliza la disolución añadiendo una disolución de KOH al 50%. Se observa la formación de precipitado.

Se procede a hacer dos lavados con 20 mL de agua y posteriormente una extracción de la fase acuosa con 20 mL de CHCl_3 . El producto así obtenido muestra datos espectroscópicos coincidentes con los esperados para el cloroderivado (\pm)-**13**, el cual se obtiene como un aceite amarillo con un rendimiento del 80%. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8.47 (d, J = 6.3 Hz, 1H); δ 7.14 (d, J = 6.2 Hz, 1H); δ 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H); δ 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H); δ 3.77 (t, J = 7.9 Hz, 1H); δ 3.52 (t, J = 6.5 Hz, 2H); δ 2.21 – 2.06 (m, 2H); δ 1.82 – 1.62 (m, 2H).

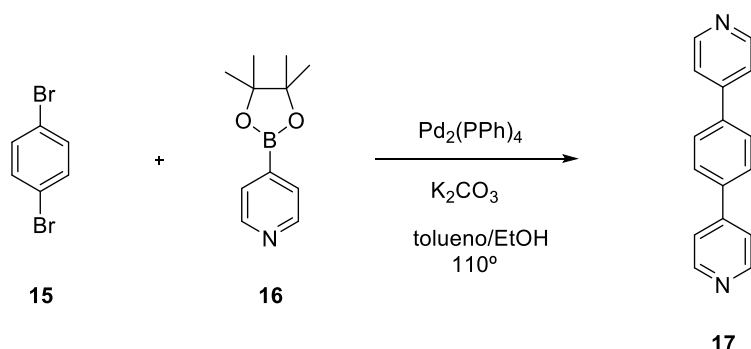
2.2.5 Síntesis de 4-(4-azida-1-(piridin-4-il)butil)anilina (\pm)-**14**



Se disuelve (\pm)-**13** (533 mg, 2,13 mmol) en la mínima cantidad de DMF seco. Se añaden 691 mg de azida de sodio (10,6 mmol), y la mezcla se deja reaccionando con agitación a 50°C durante 24 h. Al crudo de reacción se le añaden 15 mL de agua y se extrae 5 veces con porciones de 30 mL de acetato de etilo. Se obtiene así la aminoazida (\pm)-**14** como un aceite amarillo con un rendimiento del 59%. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8.47 (d, J = 6.2 Hz, 1H); 7.13 (d, J = 6.3 Hz, 1H); 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 3.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H); 3.28 (t, J = 6.7 Hz, 2H); 2.06 (q, J = 7,8 Hz, 2H); 1.63 – 1.46 (m, 2H) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz): δ 154.38 (C); 150.07 (CH); 145.34 (C); 132.62 (C); 128.85 (CH); 123.17 (CH); 115.58 (CH); 51.44 (CH_2); 49.68 (CH); 32.25 (CH_2); 27.45 (CH_2) ppm. HR-ESI-MS (m/z) calc. 268.1556, enc. 268.1569.

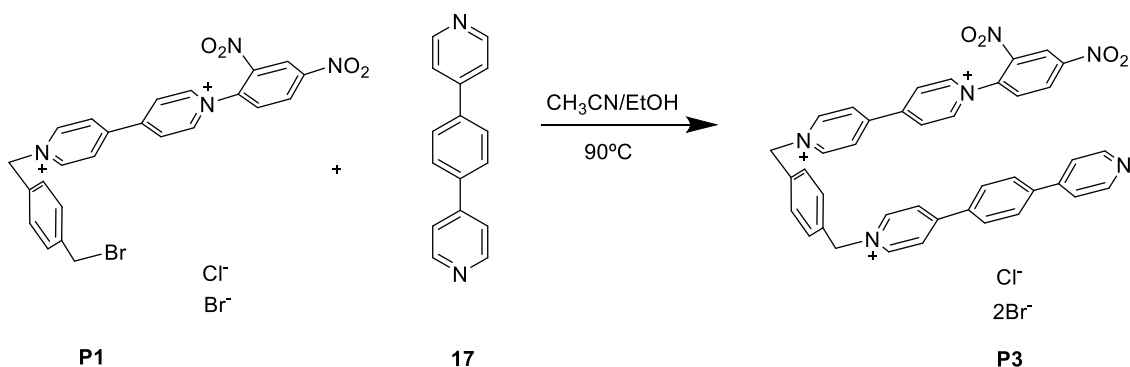
2.3 Síntesis del ligando (±)-L2·3NO₃

2.3.1 Síntesis de 1,4-di(piridin-4-il)benzeno **17**



Una mezcla de éster pinacolínico del ácido 4-piridinborónico (**16**, 500 mg, 2.44 mmol), el 1,4-dibromobenzeno **15** (200 mg, 0.85 mmol) y K_2CO_3 (372 mg, 6.36 mmol) se suspenden en tolueno/etanol 4:1 (25 mL). Esta mezcla se desoxigenó con argón durante 10 min y a continuación se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12.3 mg, 0.0106 mmol). La mezcla se calienta a ebullición durante 24 horas bajo atmosfera de argón. Una vez finalizada, la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente. El crudo se concentra bajo presión reducida y se purifica mediante cromatografía en columna empleando AcOEt como eluyente. Se juntan las fracciones que contienen el producto y se elimina el disolvente bajo presión reducida obteniéndose **17** como un sólido blanco con un 93% de rendimiento. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (d, $J = 6.1$ Hz, 4H); 7.79 (s, 4H); 7.57 (d, $J = 6.0$ Hz, 4H) ppm. RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 150.18 (CH); 147.59 (C); 138.79 (C); 127.79 (CH); 121.59 (CH) ppm. HR-ESI-MS (m/z) calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$, 233.1073, enc. 233.1082.

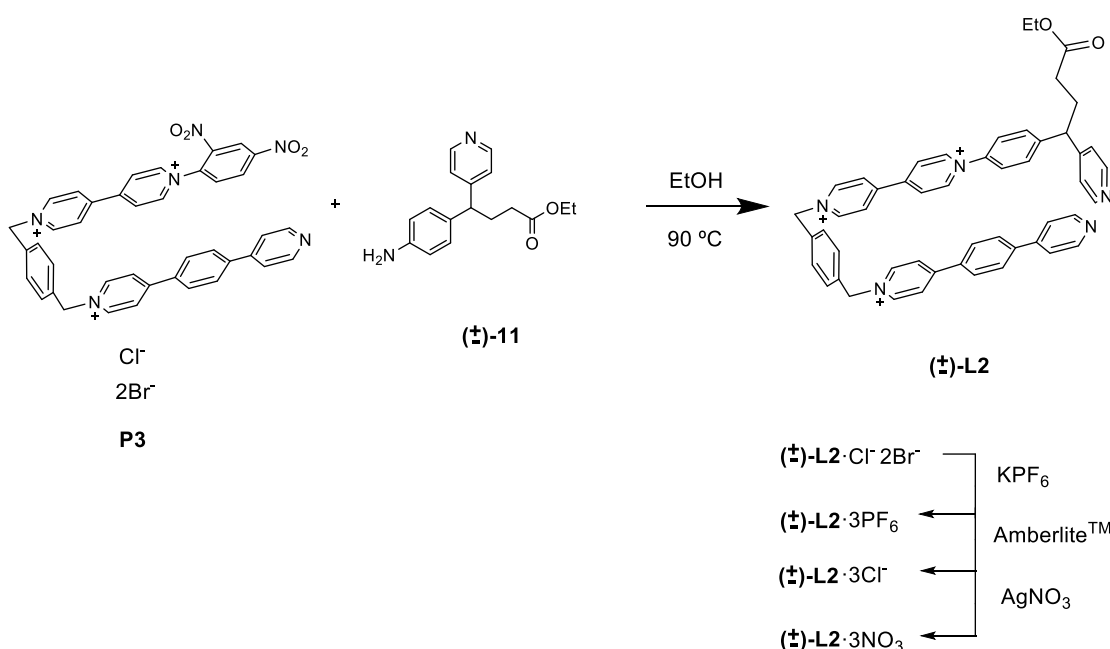
2.3.2 Síntesis del precursor P3·Cl·2Br.



Se añaden a un matraz de reacción el precursor **P1**·Cl·Br (872 mg, 1.12 mmol) y **17** (313 mg, 1.34 mmol), y se disuelven en una mezcla $\text{CH}_3\text{CN}/\text{EtOH}$ (1:1) 130 mL.

La mezcla se deja calentando a reflujo 18 horas tras las cuales se acumula una gran cantidad de un sólido naranja. Éste se filtra lavando con 75 mL de CH₃CN identificándose el producto así obtenido como **P3**·Cl·2Br por sus datos espectroscópicos. Rendimiento = 54%. RMN de ¹H (500 MHz, D₂O): δ 9.39 – 9.34 (m, 3H), 9.19 (m, 2H), 8.92 – 8.87 (m, 2H), 8.76 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 8.69 (m, 3H), 8.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (m, 4H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.98 (s, 2H), 5.94 (s, 2H). RMN de ¹³C (125 MHz, D₂O): δ 155.70 (C); 152.92 (C); 149.77 (C); 146.57 (CH); 145.76 (CH); 144.48 (CH); 144.29 (CH); 142.74 (C); 139.27 (C); 138.20 (C); 136.92 (C); 134.92 (C); 133.86 (C); 131.06 (CH); 130.65 (CH); 130.31 (CH); 130.00 (CH); 129.12 (C); 128.80 (CH); 128.35 (CH); 127.47 (C); 127.14 (CH); 125.63 (CH); 125.18 (CH); 122.91 (CH); 122.7 (CH); 64.38 (CH₂); 63.27 (CH₂) ppm. Una pequeña fracción se precipita como sal de hexafluorofosfato presentando datos espectroscópicos de RMN de ¹H (500 MHz, CD₃CN) en buen acuerdo con la muestra **P2**·Cl·2Br y HR-ESI-MS (*m/z*) calc. para [M+2PF₆]⁺, 949.1684, enc. 949.1673.

2.3.3 Síntesis del ligando (±)-L2·3NO₃.



Una mezcla de precursor **P3**·Cl·2Br (125 mg, 0,146 mmol) y (±)-**11** (65 mg, 0,219 mmol) se disuelven en 50 mL de EtOH y se dejan reaccionando 18 horas a reflujo. El crudo se concentra bajo presión reducida y se purifica mediante

Parte experimental

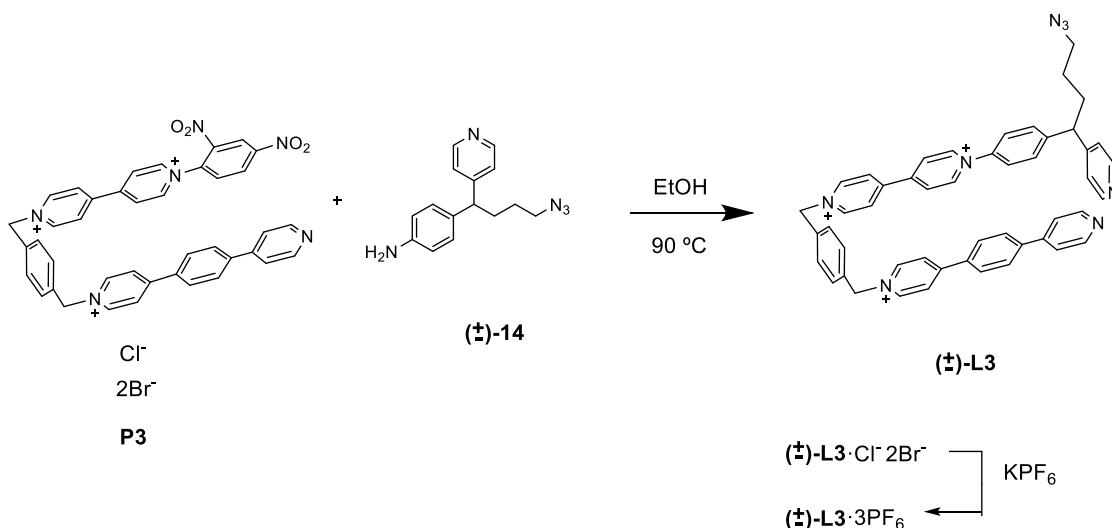
cromatografía en columna empleando como eluyente una mezcla de $\text{NaCl}_{\text{aq}}(0,57\text{M})/\text{MeOH}/\text{CH}_3\text{CN}(1:1:4)$. Se juntan y concentran a sequedad las fracciones que contienen producto y se eliminan las sales de NaCl mediante lavados con EtOH, obteniéndose un aceite viscoso de color naranja. El aceite se disuelve en la mínima cantidad de agua y a continuación se añade KPF_6 en exceso. El precipitado formado se filtra lavando con 10 mL de agua, obteniéndose un sólido de color naranja que es identificado como $(\pm)\text{-L2}\cdot 3\text{PF}_6$ por sus datos espectroscópicos. Rendimiento = 52%. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 9.11 (d, J = 6.5 Hz, 2H); 8.99 (d, J = 6.4 Hz, 2H); 8.76 (d, J = 6.5 Hz, 2H); 8.72 (m, 2H); 8.56 (d, 2H); 8.52 (d, J = 6.4 Hz, 2H); 8.47 (d, J = 6.4 Hz, 2H); 8.35 (d, J = 6.5 Hz, 2H); 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 7.82 – 7.75 (m, 2H); 7.71 (m, J = Hz, 4H); 7.59 (d, J = 2.2 Hz, 4H); 7.48 (m, 2H); 5.87 (s, 2H); 5.75 (s, 2H); 4.28 (t, J = 7.9, 1H); 4.08 (c, J = 7.3 Hz, 2H); 2.51 – 2.40 (m, 2H); 2.29 (t, J = 7.3 Hz, 2H); 1.20 (t, J = 7.3, 7.3 Hz, 3H) ppm. RMN de ^{13}C (125 MHz, D_2O): δ 173.54 (C); 156.97 (C); 151.95 (C); 151.57 (C); 147.10 (CH); 146.83 (CH); 146.23 (C); 146.02 (CH); 144.38 (CH); 143.66 (CH); 142.87 (C); 139.65 (C); 137.76 (C); 136.27 (C); 135.43 (C); 131.77 (CH); 131.62 (CH); 131.39 (CH); 130.68 (CH); 130.59 (CH); 128.97 (CH); 128.62 (CH); 127.83 (CH); 127.22 (CH); 126.47 (CH); 125.90 (CH); 65.37 (CH_2); 64.44 (CH_2); 61.74 (CH_2); 50.62 (CH); 32.78 (CH_2); 30.42 (CH_2); 14.82 (CH_3) ppm. HR-ESI-MS (m/z) calc. para $[\text{M}+\text{PF}_6]^{+2}$ 452.6641 enc. 452.6659.

El producto $(\pm)\text{-L2}$ como sal de hexafluorofosfato (90,7 mg, 0.075mmol) se disuelve en 43 mL de H_2O , a la cual se adicionan la resina intercambiadora de iones Amberlite™ IRA 402 (2,80 g), y se agita hasta que el sólido en suspensión se disuelve por completo. Se filtra para eliminar la resina sobre una capa de Celite® y se concentra bajo presión reducida para obtener el producto $(\pm)\text{-L2}\cdot 3\text{Cl}$ (65,8 mg, 97 %). $(\pm)\text{-L2}\cdot 3\text{Cl}$ (65,8 mg, 0.073 mmol) se disuelve en 33 mL de agua, se añade AgNO_3 (38,7 mg, 0.227 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 12 horas protegiendo el medio de reacción de la luz. Se filtra sobre una capa de Celite® y el filtrado se concentra bajo presión reducida para obtener $(\pm)\text{-L2}\cdot 3\text{NO}_3$ como un sólido cereo blanquecino con un 93% de rendimiento. El ligando se caracteriza mediante espectroscopía RMN mono y bidimensional a una concentración 2,5 mM. RMN de ^1H (500 MHz, D_2O): δ 9.31 (d, J = 6.5 Hz, 2H); 9.25 (d, J = 6.4 Hz, 2H); 8.93 (d, J = 6.5 Hz, 2H); 8.67 (d, J = 6.5 Hz, 2H); 8.63 (d, J = 6.4 Hz,

2H); 8.49 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H); 8.44 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H); 8.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H); 7.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 7.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 7.79 – 7.67 (m, 10H); 7.47 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H); 6.05 (s, 2H); 5.90 (s, 2H); 4.27 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H); 2.52 (m, $J = 6.7$ Hz, 2H); 2.43 (t, 7.2 Hz, 2H); 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. RMN de ^{13}C (125 MHz, D_2O): δ 175.89 (C); 155.87 (C); 153.62 (C); 149.13 (C); 148.88 (C); 147.25 (CH); 146.78(C); 145.63 (CH); 145.21 (CH); 144.23 (CH); 140.88 (C); 140.47 (C); 135.05 (C); 134.12 (C); 134.04 (C); 130.28 (CH); 130.17 (CH); 130.03 (CH); 128.69 (CH); 128.01(CH); 127.25 (CH); 126.90 (CH); 125.07 (CH); 124.35 (CH); 123.79 (CH); 121.88 (CH); 64.32 (CH_2); 63.21 (CH_2); 61.78 (CH_2); 48.97 (CH); 32.29 (CH_2), 28.84 (CH_2), 13.25 (CH_3) ppm.

2.4 Síntesis del ligando (\pm)-L3·3NO₃

2.4.1 Síntesis del ligando (\pm)-L3·3PF₆



Una mezcla de precursor **P3**·Cl·2Br (186,8 mg, 0,219 mmol) y (\pm)-**14** (87,6 mg, 0,328 mmol) se disuelven en 50 mL de EtOH y se dejan reaccionando 18 horas a reflujo. El crudo se concentra bajo presión reducida y se purifica mediante cromatografía en columna empleando como eluyente una mezcla de NaCl_{aq} (0,57M)/MeOH/ CH_3CN (1:1:4). Se juntan y concentran a sequedad las fracciones que contienen el producto y se eliminan las sales de NaCl mediante lavados con EtOH obteniéndose un aceite viscoso de color amarillo oscuro. El aceite se disuelve en la mínima cantidad de agua y a continuación se añade KPF_6 en exceso. El precipitado formado se filtra lavando con 10 mL de agua, se elimina el disolvente bajo presión reducida obteniéndose un sólido de color amarillo oscuro

Parte experimental

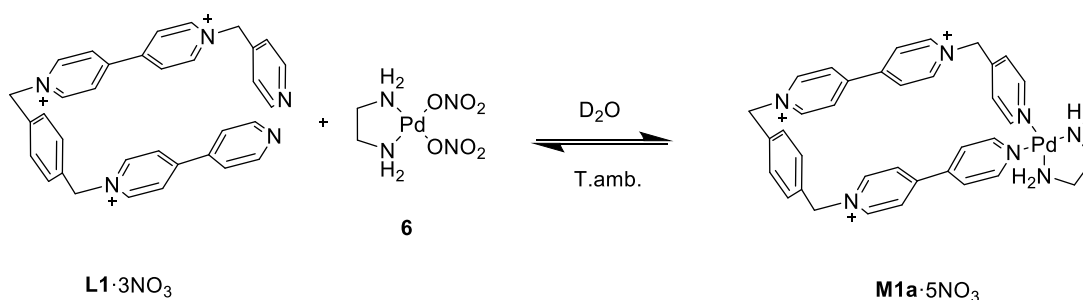
con datos espectroscópicos en buen acuerdo con la formación de (\pm) -**L3**·3PF₆. Rendimiento = 2%. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃CN): δ 9.13 (d, J = 6.7 Hz, 2H); 9.02 (d, J = 6.5 Hz, 2H); 8.83 (d, J = 6.5 Hz, 2H); 8.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H); 8.67 (d, J = 6.4 Hz, 2H); 8.57 (d, J = 6.9 Hz, 2H); 8.51 (d, J = 6.5 Hz, 2H); 8.41 – 8.36 (m, 4H); 8.17 (m, 4H); 8.02 (d, J = 6.4 Hz, 1H); 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H); 7.66 – 7.60 (m, 4H); 5.90 (s, 2H); 5.81 (s, 2H); 4.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H); 3.42 (t, J = 6.7 Hz, 2H); 2.26 (m, 2H), 1.65 – 1.54 (m, 2H) ppm. RMN de ¹³C (125 MHz, CD₃CN): δ 165.05 (C); 156.09 (C); 155.42 (C); 151.32 (C); 150.21 (C); 146.53 (CH); 145.82 (CH); 145.24 (C); 144.35 (CH); 141.84 (CH); 141.52 (C); 140.71 (CH); 138.03 (C); 136.23 (C); 135.87 (C); 134.43 (C); 130.52 (CH); 130.31 (CH); 130.04 (CH); 129.56 (CH); 129.43 (CH); 128.20 (CH); 127.53 (CH); 127.04 (CH); 126.43 (CH); 125.32 (CH); 125.20 (CH); 64.32 (CH₂); 63.56 (CH₂); 50.32 (CH₂); 49.79 (CH); 31.32 (CH₂); 26.53 (CH₂) ppm. HR-ESI-MS (m/z) calc. para $[M+PF_6]^{+2}$, 444.1620, enc. 444.1636.

3 Autoensamblaje de metalociclos

3.1 Autoensamblaje de metalociclos derivados del ligando

L1·3NO₃

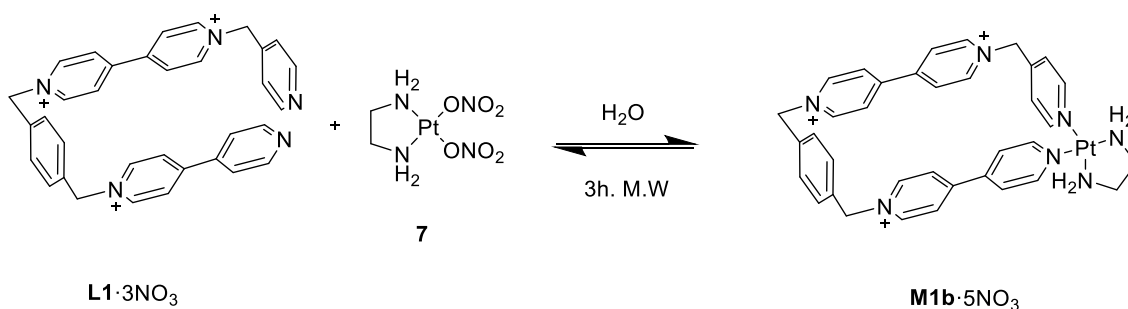
3.1.1 Metalociclo de paladio M1a·5NO₃



En un tubo de RMN se disuelve el ligando **L1**·3NO₃ (12,6 mg, 18,0·10⁻³ mmol) y el complejo **6** (5,22 mg, 18,0·10⁻³ mmol) en 1,2 mL de D₂O (concentración del ligando 15 mM). A continuación se llevan a cabo diluciones a diferentes concentraciones 5 mM, 2,5 mM, 1,25 mM, 0,75 mM, 0,375 mM a partir de la preparada inicialmente y se caracteriza mediante espectroscopía RMN la disolución 2,5 mM. RMN de ¹H (500 MHz, D₂O): δ 9.06 (d, J = 7.5 Hz, 2H); 9.02 (d, J = 6.8 Hz, 2H); 8.92 (d, J = 6.3 Hz, 2H); 8.76 (d, J = 7.2 Hz, 2H); 8.72 (ddd, J = 6.0 Hz,

2H); 8.26 (dd, $J = 7.5$ Hz, 2H); 8.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H); 8.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H); 7.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H); 7.66 (dd, $J = 7.5$ Hz, 2H); 7.57 (s, 4H); 5.86 (s, 2H); 5.81 (s, 2H); 5.74 (s, 2H); 2.82 (s, 4H) ppm. RMN de ^{13}C (125 MHz, D_2O): δ 153.91 (C); 153.79 (C); 153.71 (C); 152.87 (C); 151.82 (C); 150.93 (C); 147.04 (CH); 146.52 (C); 146.23 (CH); 146.16 (CH); 138.18 (CH); 137.83 (CH); 131.94 (CH); 131.75 (CH); 128.91 (CH); 128.94 (CH); 128.62 (CH); 128.16 (CH); 126.47 (CH); 66.75 (CH_2); 66.34 (CH_2); 64.23 (CH_2); 48.42 (CH_2) ppm.

3.1.2 Metalociclo de platino **M1b**·5 NO_3

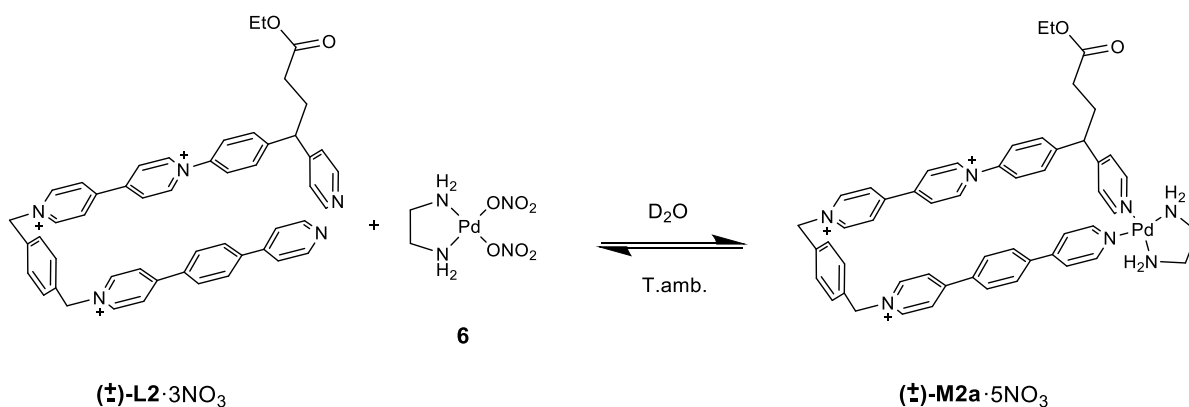


Una mezcla de complejo **7** (2.0 mg 0.005 mmol) y ligando **L1**·3 NO_3 (2.4 mg, 0.005 mmol) en agua Milli-Q (4 mL) se calentó bajo energía de microondas durante 3 horas a 150 °C. El disolvente fue eliminado bajo presión reducida obteniéndose **M1b**·5 NO_3 como un sólido amarillo en un rendimiento prácticamente cuantitativo. El sólido obtenido se disolvió en 4 mL de D_2O (1,25 mM de ligando). RMN de ^1H (500 MHz, D_2O): δ 9.06 (d, $J = 6.9$, 2H), 9.04 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 8.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 8.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 8.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 8.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 7.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.57 (m, 4H), 7.52 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.87 (s, 2H), 5.81 (s, 2H), 5.74 (s, 2H), 2.74 (s, 4H) ppm, coincidiendo los datos espectroscópicos con los reportados en la bibliografía.

Parte experimental

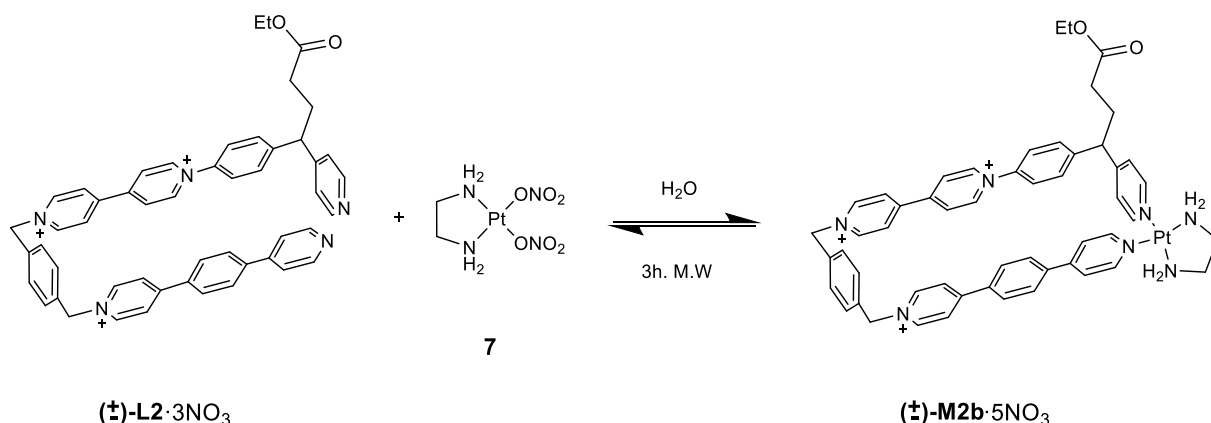
3.2 Síntesis de los metalociclos derivados del ligando (±)-L2·3NO₃

3.2.1 Metalociclo de paladio (±)-M2a·5NO₃



En un tubo de RMN se disuelve el ligando (±)-L2·3NO₃ (6,6 mg, 6,0·10⁻³ mmol) y el complejo 6 (1,74 mg, 6,0·10⁻³ mmol) en 1,2 mL de D₂O (concentración del ligando 5 mM). A continuación se llevan a cabo diluciones a diferentes concentraciones 2,5 mM, 1,25 mM, 0,75 mM y 0,375 mM a partir de la disolución inicialmente y se caracteriza mediante espectroscopía RMN mono y bidimensional la disolución 2,5 mM. RMN de ¹H (500 MHz, D₂O): δ 9.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H); 9.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H); 8.94 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H); 8.74 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); 8.72 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H); 8.45 – 8.38 (m, 4H); 8.20 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H); 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H); 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); 7.79 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H); 7.74 (s, 4H); 7.64 – 7.60 (m, 4H); 5.97 (s, 2H); 5.82 (s, 2H); 4.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H); 4.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H); 2.95 (s, 4H); 2.66 – 2.51 (m, 2H); 2.47 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H); 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. RMN de ¹³C (500 MHz, D₂O): δ 175.65 (C); 157.47 (C); 151.09 (CH); 151.01 (CH); 150.06 (C); 144.85 (CH); 144.76 (CH); 143.54 (CH); 138.24 (C); 136.20 (C); 135.74 (C); 135.03 (C); 130.12 (CH); 129.99 (CH); 129.70 (CH); 128.57 (CH); 128.11 (CH); 127.47 (CH); 126.60 (CH); 125.83 (CH); 125.38 (CH); 124.35 (CH); 124.11 (CH); 64.96 (CH₂); 63.83 (CH₂); 61.77 (CH₂); 48.87 (CH); 46.56 (CH₂); 32.06 (CH₂); 27.27 (CH₂); 13.17 (CH₃) ppm.

3.2.2 Metalociclo de platino (\pm)-M2b·5NO₃

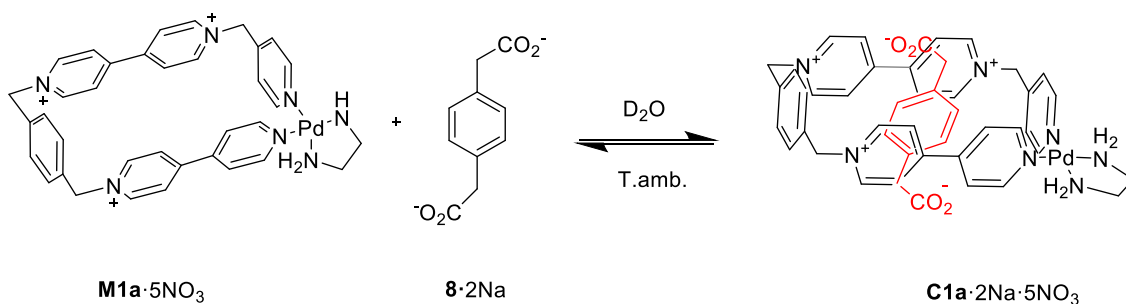


Una mezcla de complejo **7** (2.0 mg 0.005 mmol) y ligando (\pm)-L2·3NO₃ (4.7 mg, 0.005 mmol) en agua Milli-Q (2 mL) se irradió bajo energía de microondas durante 3 horas a 150 °C. El disolvente fue eliminado bajo presión reducida obteniéndose el producto puro. El sólido obtenido se disolvió en 2 mL de D₂O (2.5 mM de ligando). RMN de ¹H (500 MHz, D₂O): δ 9.05 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 8.75 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 8.57 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.53 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 8.01 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 7.57 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.54 (s, 4H), 7.43 (s, 6H), 5.78 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.92 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.67 (s, 4H), 2.07 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.05 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm. Se elimina el disolvente a presión reducida y se precipita como sal de hexafluorofosfato. HR-ESI-MS (m/z) calc. para $[\text{M}+2\text{PF}_6]^{+2}$, 725.1452, enc. 725.1454.

4 Síntesis de los complejos de inclusión

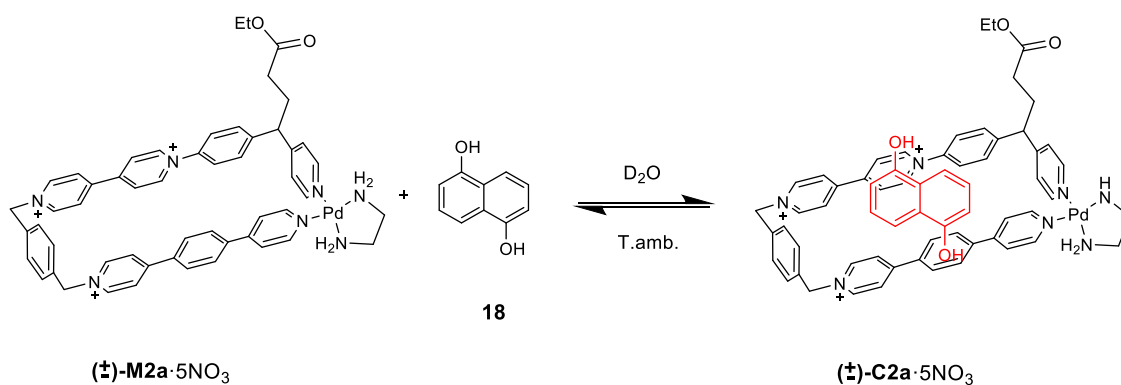
4.1 Complejo entre el metalociclo M1a·5NO₃ y el sustrato difenilenacetato sódico

Parte experimental



En un tubo de RMN se disuelve el ligando **8**·3NO₃ (4,2 mg, 6,0·10⁻³ mmol) y el complejo **6** (1,74 mg, 6,0·10⁻³ mmol) en D₂O (1,2 mL) y a continuación se añade el complejo **8**·2Na (1,7 mg, 6,0·10⁻³ mmol). RMN de ¹H (500 MHz, D₂O): δ 9.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H); 9.09 (dd, *J* = 7.7 Hz, 2H); 9.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H); 8.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H); 8.86 (t, *J* = 7.7, 6.2 Hz, 2H); 8.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H); 8.04 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H); 8.00 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H); 7.88 – 7.79 (m, 6H); 7.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H); 5.84 (s, 2H); 5.72 (s, 2H); 3.11 (s, 4H); 2.79 (s, 4H) ppm, coincidiendo los datos espectroscópicos con los reportados en la bibliografía.

4.2 Complejo entre el metalociclo (±)M2a·5NO₃ y el sustrato 1,5-dihidroxinaftaleno



En un tubo de RMN se disuelve el ligando (±)-**L2**·3NO₃⁻ (3,3 mg, 0.003 mmol) y el complejo **6** (0,87 mg, 0.003 mmol) en D₂O (1,2 mL) y a continuación se añade el complejo **18** (0,5 mg, 0.003 mmol) y se caracteriza mediante espectroscopía RMN mono y bidimensional. RMN de ¹H (500 MHz, D₂O): δ 9.28 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H); 8.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H); 8.78 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H); 8.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H); 8.59 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H); 8.17 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H); 7.96 – 7.88 (m, 4H); 7.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H); 7.75 (d, *J* =

5.9 Hz, 2H); 7.71 – 7.66 (m, 4H); 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 5.98 (s, 2H); 5.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 5.80 (s, 2H); 5.55 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H); 5.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H); 4.36 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); 4.08 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H); 2.94 (s, 4H); 2.59 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H); 2.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H); 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (500 MHz, D_2O): δ 175.65 (C); 157.69 (C); 151.15 (C); 151.01 (CH); 150.25 (C); 145.96 (CH); 144.81 (C); 143.78 (C); 143.32 (CH); 140.39 (C); 136.63 (C); 136.05 (C); 130.25 (CH); 130.11 (CH); 129.83 (CH); 127.78 (CH); 127.49 (CH); 126.98 (CH); 125.91 (CH); 125.65 (CH); 124.77 (CH); 124.44 (CH); 124.08 (CH); 123.83 (CH); 112.13 (CH); 107.91 (CH); 65.03 (CH_2); 63.81 (CH_2); 61.78 (CH_2); 48.80 (CH); 46.70 (CH_2); 46.57 (CH_2); 45.70 (CH_2); 32.05 (CH_2); 27.28 (CH_2); 13.18 (CH_3).

V. Conclusiones

1 Conclusiones

1. En el presente trabajo se ha diseñado una nueva ruta sintética para la formación de ligandos derivados de *N,N'*-dialquil-4,4'-bipiridinio con dos nitrógenos coordinantes libres, ligandos que se han preparado utilizando la reacción de Zincke como etapa determinante en su síntesis. Éstos serán utilizados para su posterior autoensamblaje en torno a centros metálicos.
2. Utilizando esta nueva ruta sintética se ha mejorado el rendimiento en la preparación del ligando **L1** descrito con anterioridad en la bibliografía. Se han obtenido además sus correspondientes metalociclos de Pd(II) y Pt(II) sin necesidad de utilización de una plantilla en el autoensamblaje.
3. Se ha extendido la nueva ruta sintética desarrollada para la obtención de un ligando derivado de *N,N'*-dialquil-4,4'-bipiridinio **L2**, funcionalizado en posición α a una de la piridinas coordinantes con un grupo éster.
4. A partir del ligando **L2**, se ha preparado mediante autoensamblaje supramolecular dirigido por centros metálicos en medio acuoso dos nuevos metalociclos *exo*-funcionalizados de Pd(II) y de Pt(II), **M2a**·5NO₃ y **M2b**·5NO₃.
5. Con el fin de comprobar cualitativamente la utilidad de los metalociclos de Pd(II) preparados como receptores moleculares, se han preparado los consiguientes complejos de inclusión con **M1a**·5NO₃ y **M2a**·5NO₃. Dichos agregados basan su estabilidad en interacciones intermoleculares de tipo π - π y en el efecto hidrofóbico.
6. Por último, se ha extendido la nueva ruta sintética desarrollada para la obtención de un ligando derivado de *N,N'*-dialquil-4,4'-bipiridinio **L3**, funcionalizado con un grupo azida en posición α a una de la piridinas coordinantes. Debido al bajo rendimiento de la ruta sintética, ésta se ha descartado para la preparación de los correspondientes metalociclos.

2 Conclusións

1. No presente traballo tense deseñado unha nova ruta sintética para a formación de ligandos derivados de *N,N'*-dialquil-4,4'-bipiridinio con dous nitróxenos coordinantes libres, preparados utilizando a reacción de Zincke como etapa determinante na súa síntese. Estes serán utilizados para a súa posterior autoensamblaxe en torno a centros metálicos.
2. Utilizando esta nova ruta sintética mellorouse o rendemento na preparación do ligando **L1** descrito con anterioridade na bibliografía. Obtivéronse ademais os seus correspondentes metalociclos de Pd(II) e Pt(II) sen necesidade de utilización de una plantilla na autoensamblaxe.
3. Tense estendido a nova ruta sintética para a obtención de un ligando derivado de *N,N'*-dialquil-4,4'-bipiridinio **L2**, funcionalizado con un grupo éster en posición α a unha das piridinas coordinantes.
4. A partir do ligando **L2**, preparáronse mediante autoensamblaxe supramolecular dirixido por centros metálicos en medio acuoso dous novos metalociclos *exo*-funcionalizados de Pd(II) e de Pt(II), **M2a**·5NO₃ y **M2b**·5NO₃.
5. Co fin de comprobar cualitativamente a utilidade dos metalociclos de Pd(II) preparados como receptores moleculares, preparáronse os conseguintes complexos de inclusión con **M1a**·5NO₃ e **M2a**·5NO₃. Estes agregados basean a súa estabilidade en interaccións intermoleculares de tipo π - π e no efecto hidrofóbico.
6. Por último, estendeuse a nova ruta sintética desenrolada para a obtención dun ligando derivado de *N,N'*-dialquil-4,4'-bipiridinio **L3**, funcionalizado con un grupo azida en posición α a unha das piridinas coordinantes. Debido ao baixo rendemento da ruta sintética, esta descartase para a preparación dos correspondentes metalociclos.

3 Conclusions

1. In the work presented herein, a new synthetic route has been designed to obtain *N,N'*-dialkyl-4,4'-bipyridinium-based ligands with two coordinating free nitrogens, compounds prepared by using the Zincke reaction as the key step. These ligands would be employed on the metal-directed self-assembly of the corresponding metallocycles.

Conclusiones

2. The previously reported yield for ligand **L1** has been improved using the above-mentioned route, and the corresponding Pd(II) and Pt(II) metallacycles have been self-assembled in aqueous media without the need of a template.
3. The developed synthesis has been extended to obtain a new functionalized *N,N'*-dialkyl-4,4'-bipyridinium-based ligand **L2**, with a ester group in α position to the coordinating pyridine.
4. Two new functionalized Pd(II) and Pt(II) metallacycles have been prepared in aqueous medium using metal-directed self-assembly with ligands **L1** and **L2**, resulting on the metallocycles **M2a**·5NO₃ y **M2b**·5NO₃.
5. In order to qualitatively assure the ability of the Pd(II) metallocycles **M1a**·5NO₃ y **M2a**·5NO₃ to act as molecular receptors, the corresponding inclusion complexes with appropriate aromatic substrates have been prepared. These supramolecular aggregates have been assembled on the basis of π - π interactions and the hydrophobic effect.
6. Finally, the developed synthesis has been extended to obtain a new functionalized *N,N'*-dialkyl-4,4'-bipyridinium-based ligand **L3**, with an azide group in α position to the coordinating pyridine. Due to the low yields obtained on the synthesis of **L3**, this synthetic route has been discarded in order to prepare the corresponding functionalized metallocycle.

VI. Anexo

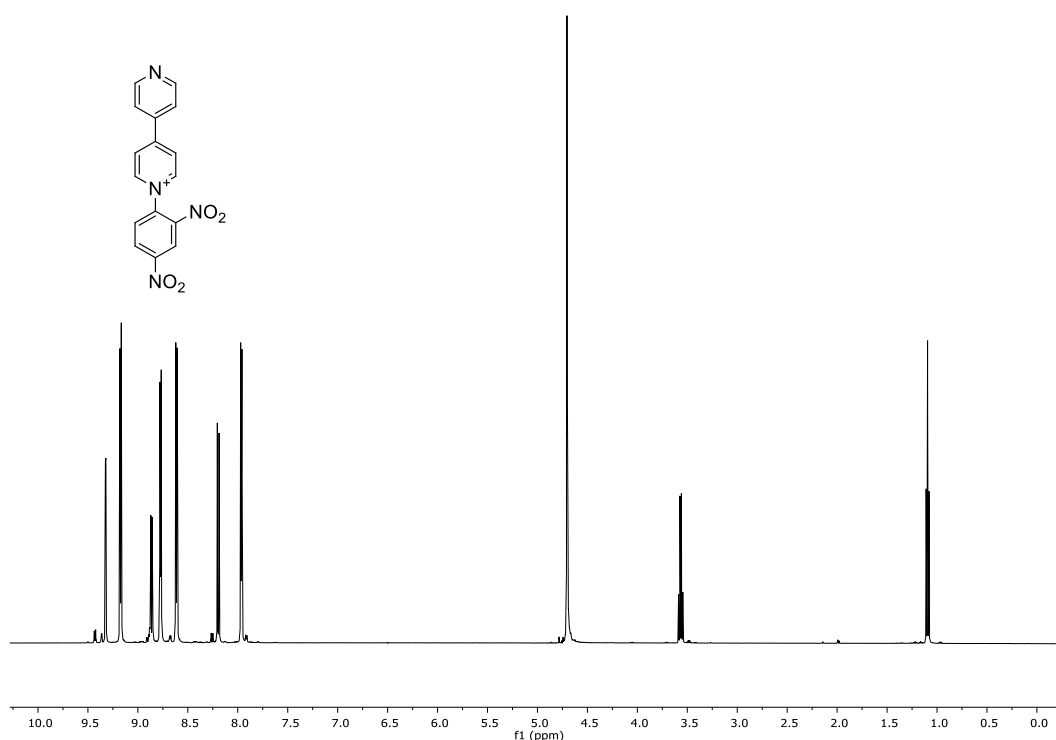


Figura 1: espectro RMN de ¹H de **3** (500MHz, D₂O)

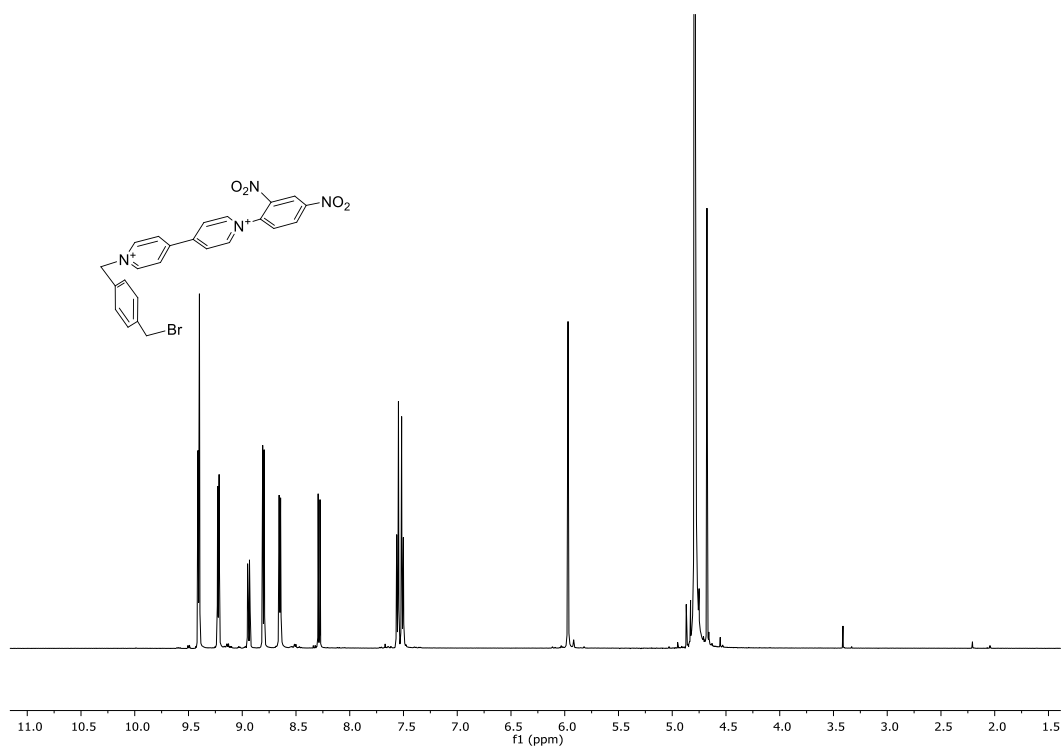


Figura 2: espectro RMN de ¹H de **P1·Cl·Br** (500MHz, D₂O)

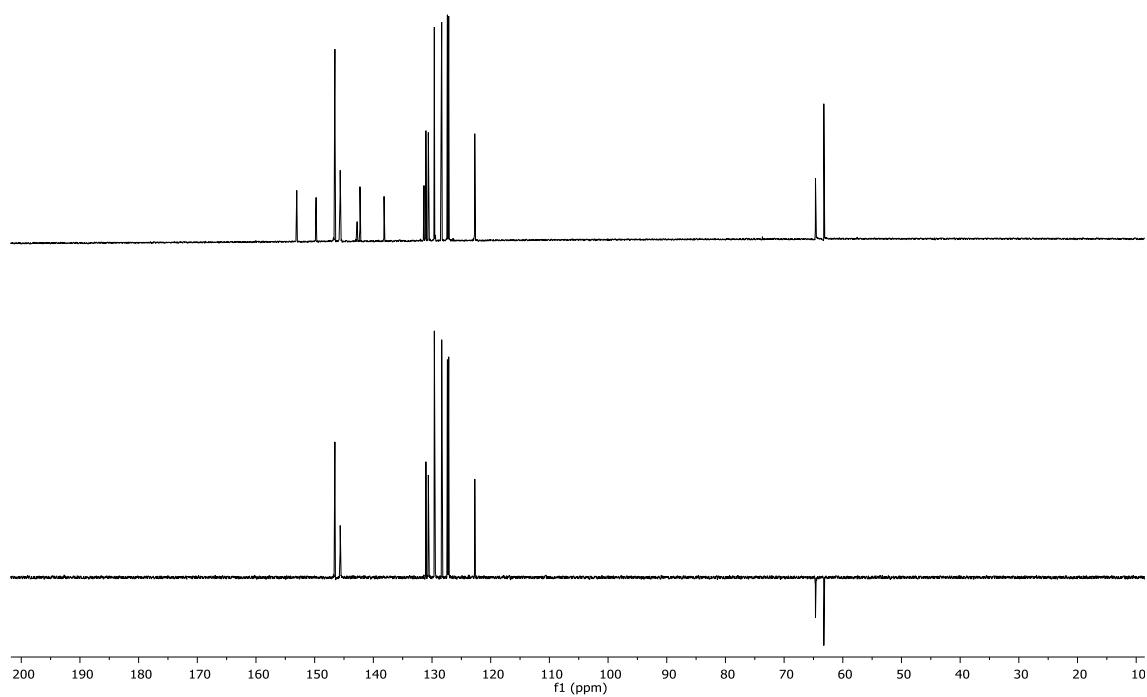


Figura 3: espectro RMN de ^{13}C y DEPT de **P1·Cl·Br** (125MHz, D₂O)

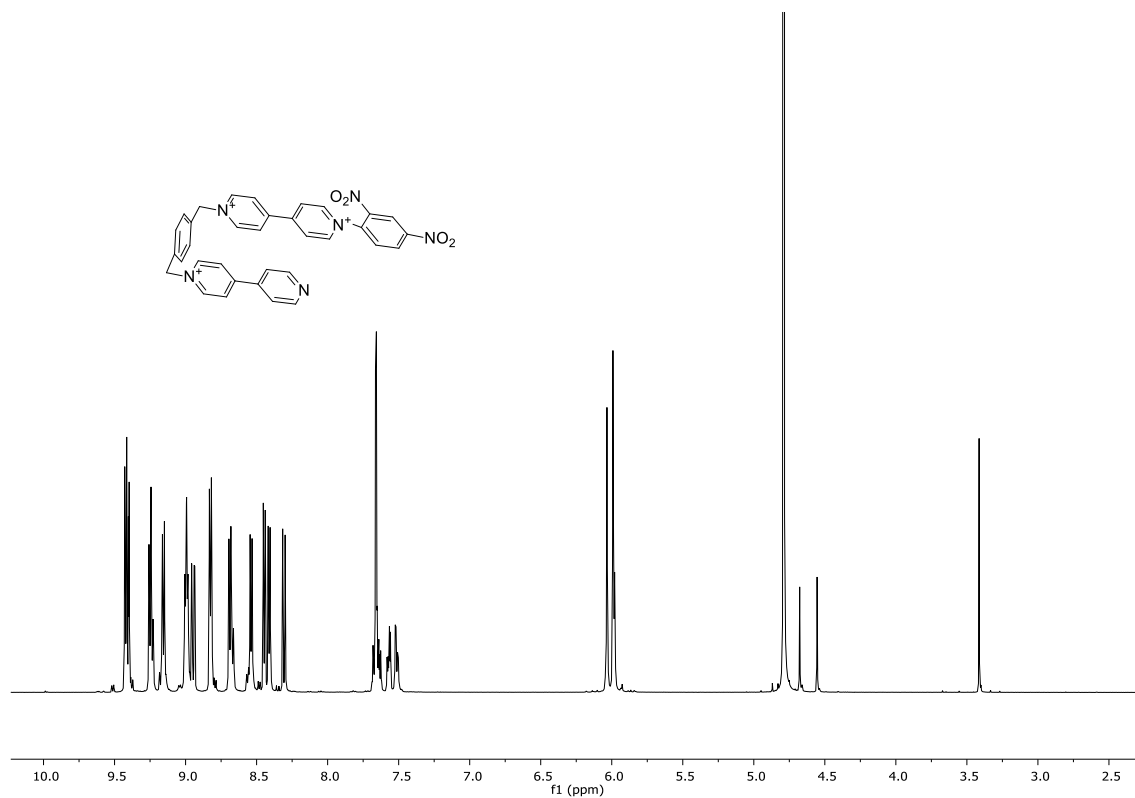


Figura 4: espectro RMN de ^1H de **P2·Cl·2Br** (500MHz, D₂O)

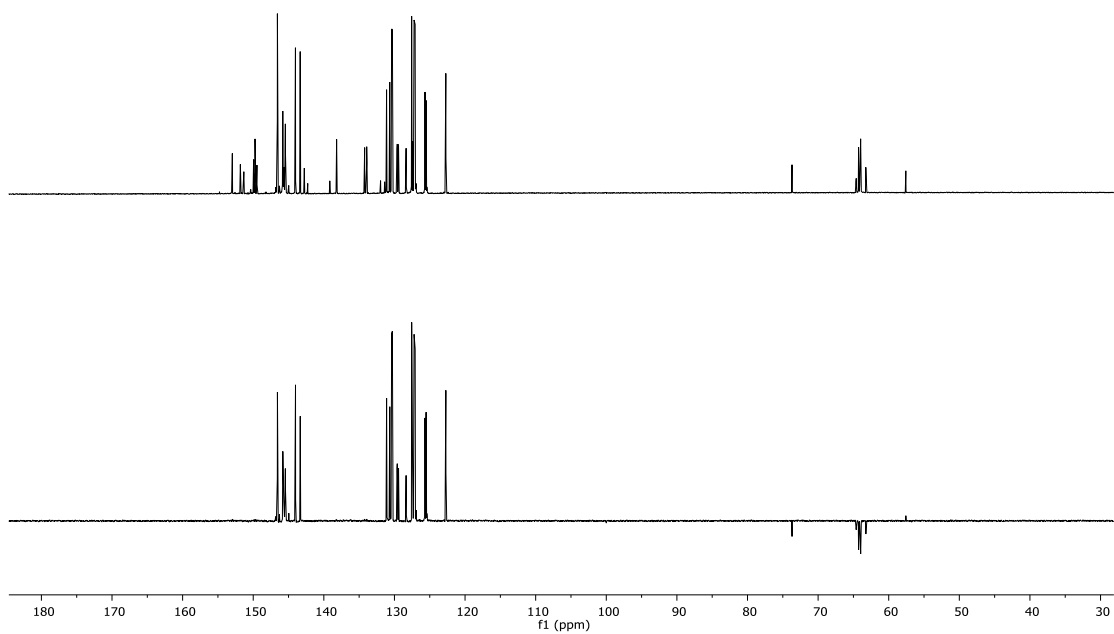


Figura 5: espectro RMN de ^{13}C y DEPT de $P2 \cdot Cl \cdot 2Br$ (125MHz, D_2O)

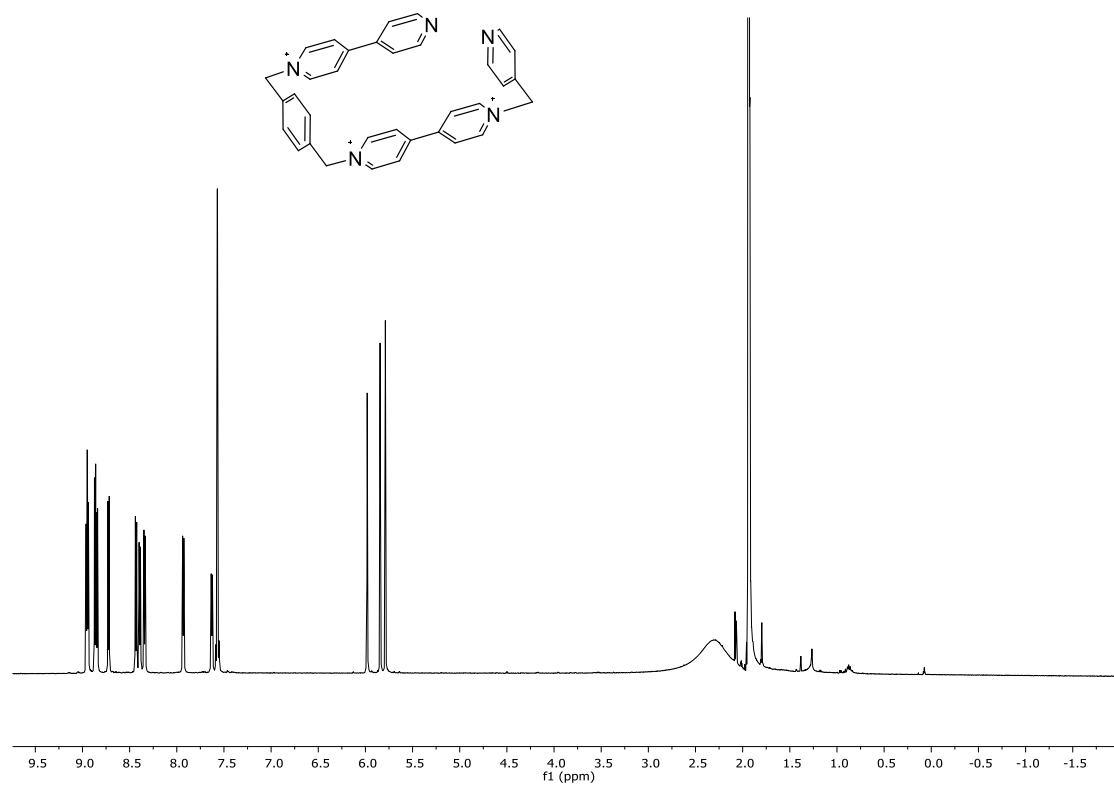


Figura 6: espectro RMN de 1H de $L1 \cdot 3PF_6$ (500MHz, CD_3CN)

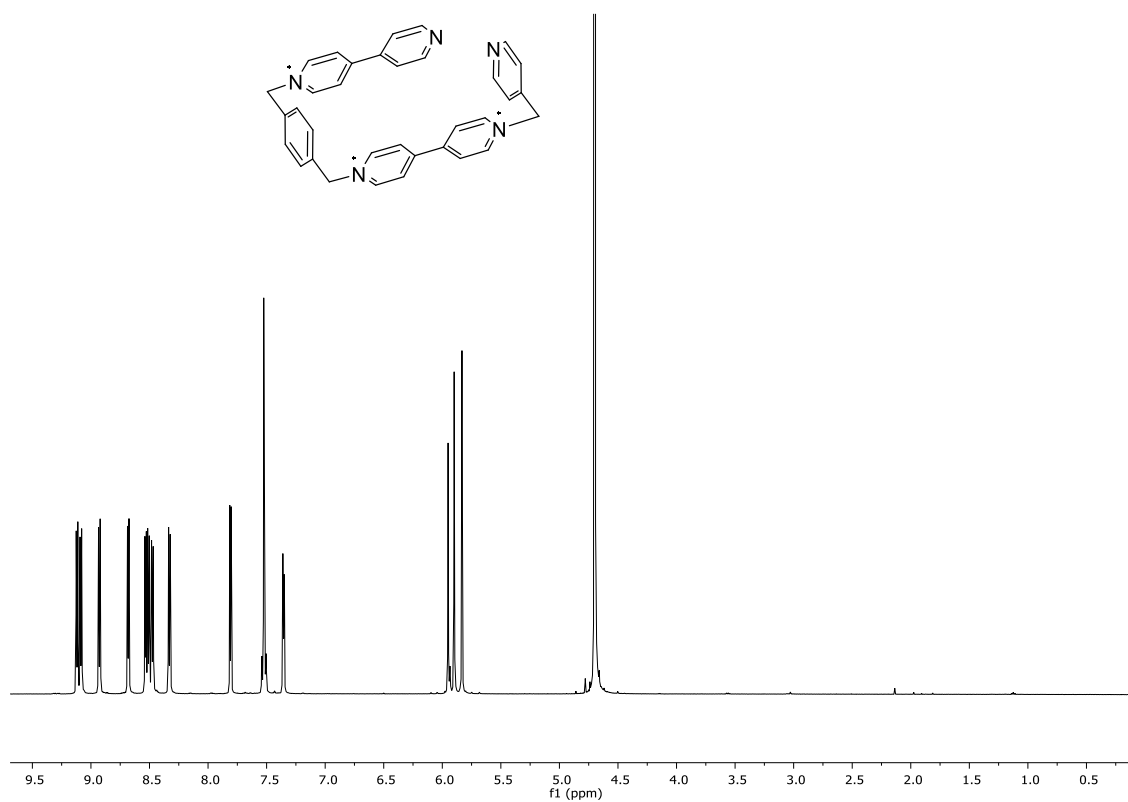


Figura 7: espectro RMN de ¹H de **L1**·3NO₃ (500MHz, D₂O)

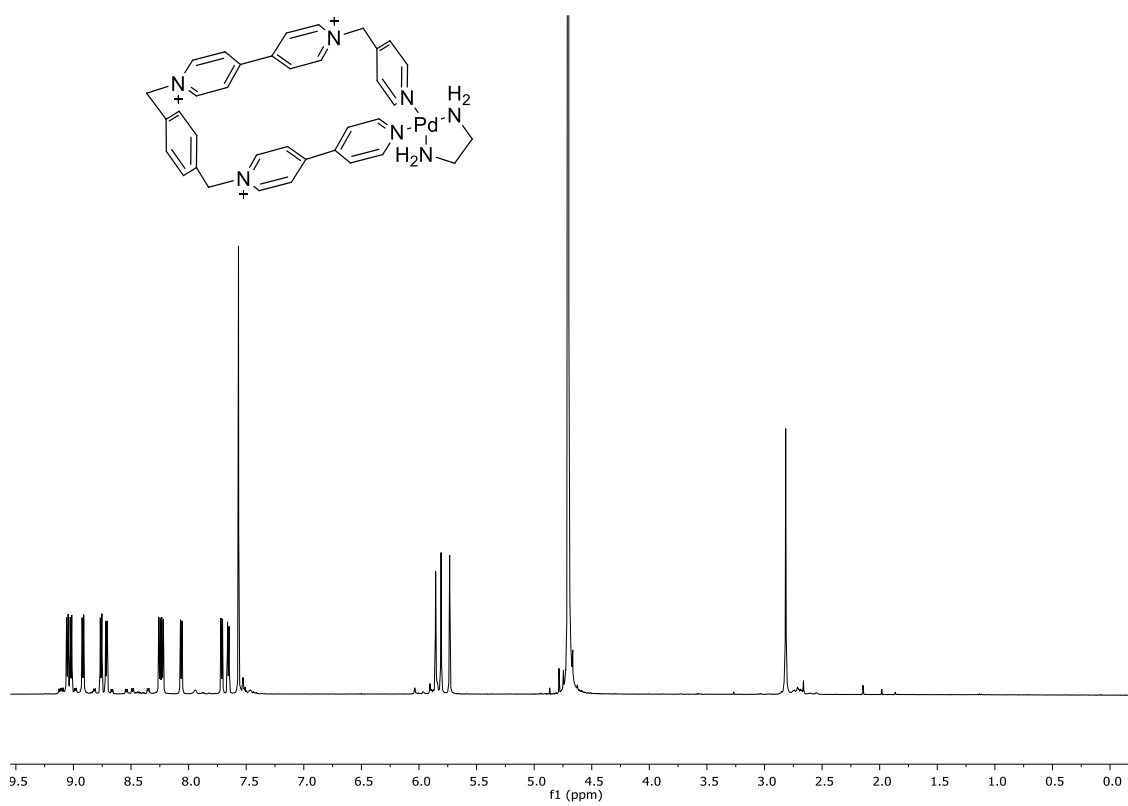


Figura 8: espectro RMN de ¹H de **M1a**·5NO₃ (500MHz, D₂O)

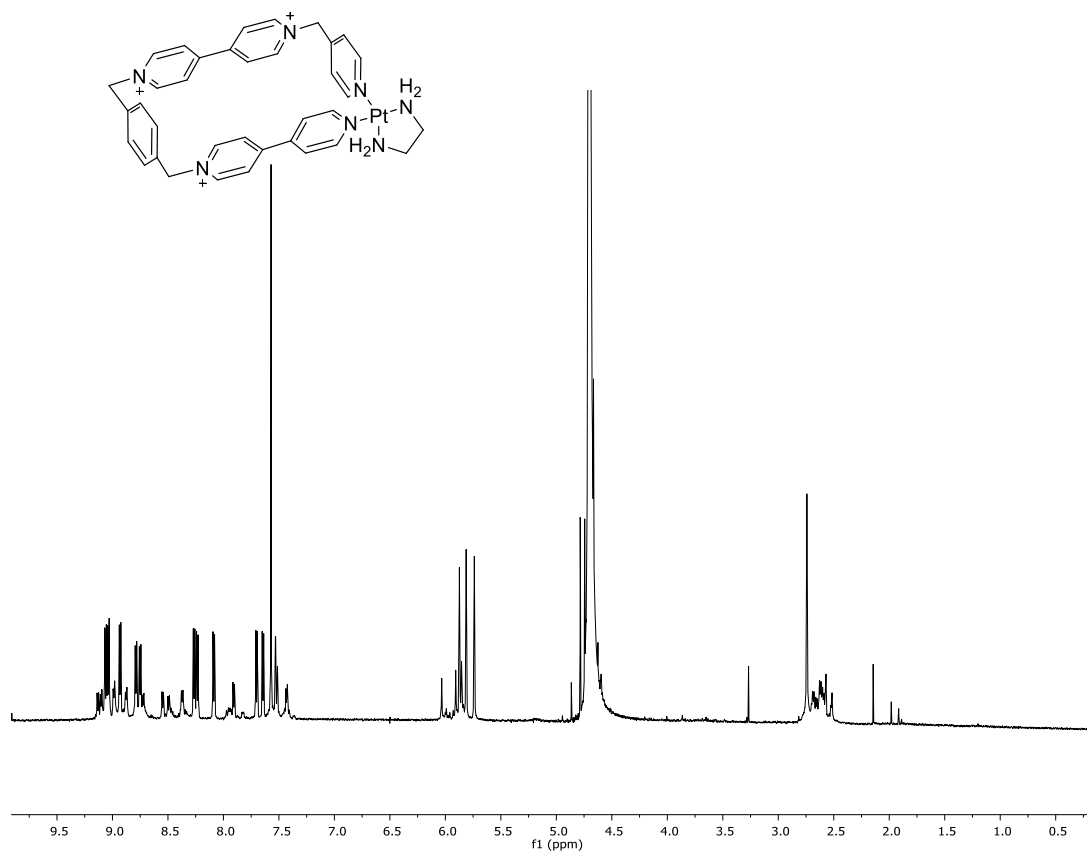


Figura 9: espectro RMN de ^1H de **M1b**·5NO₃ (500MHz, D₂O)

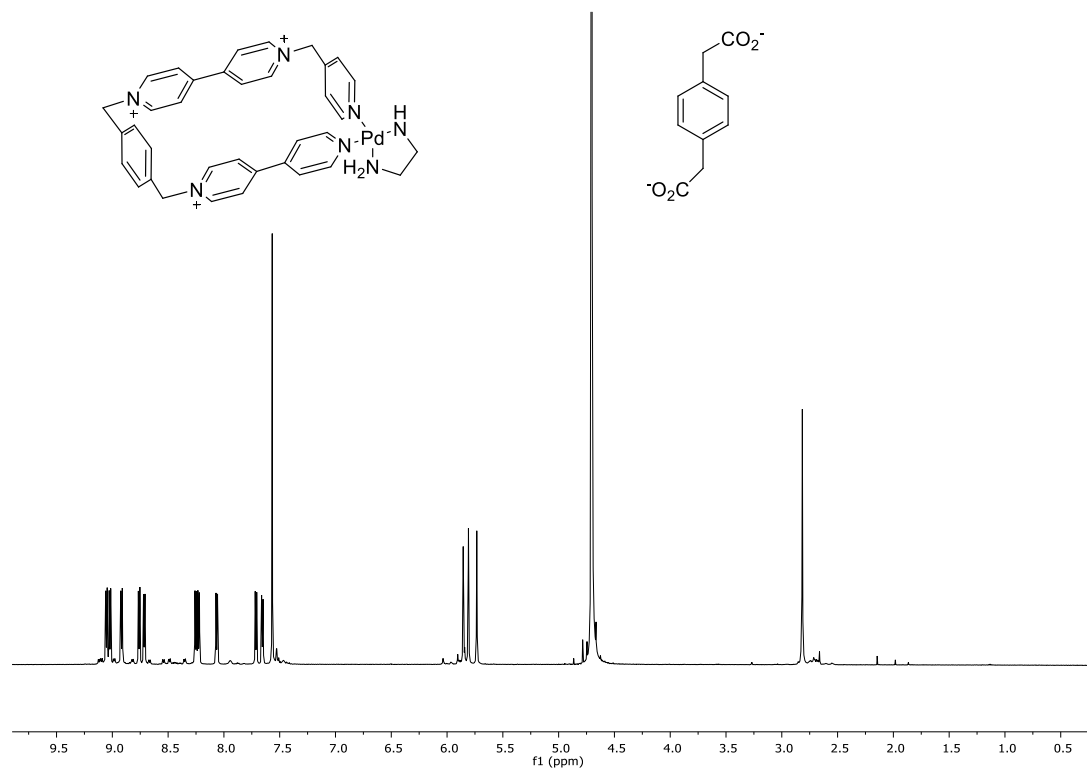


Figura 10: espectro RMN de ^1H de **C1a**·2Na·5NO₃ (500MHz, D₂O)

Anexo

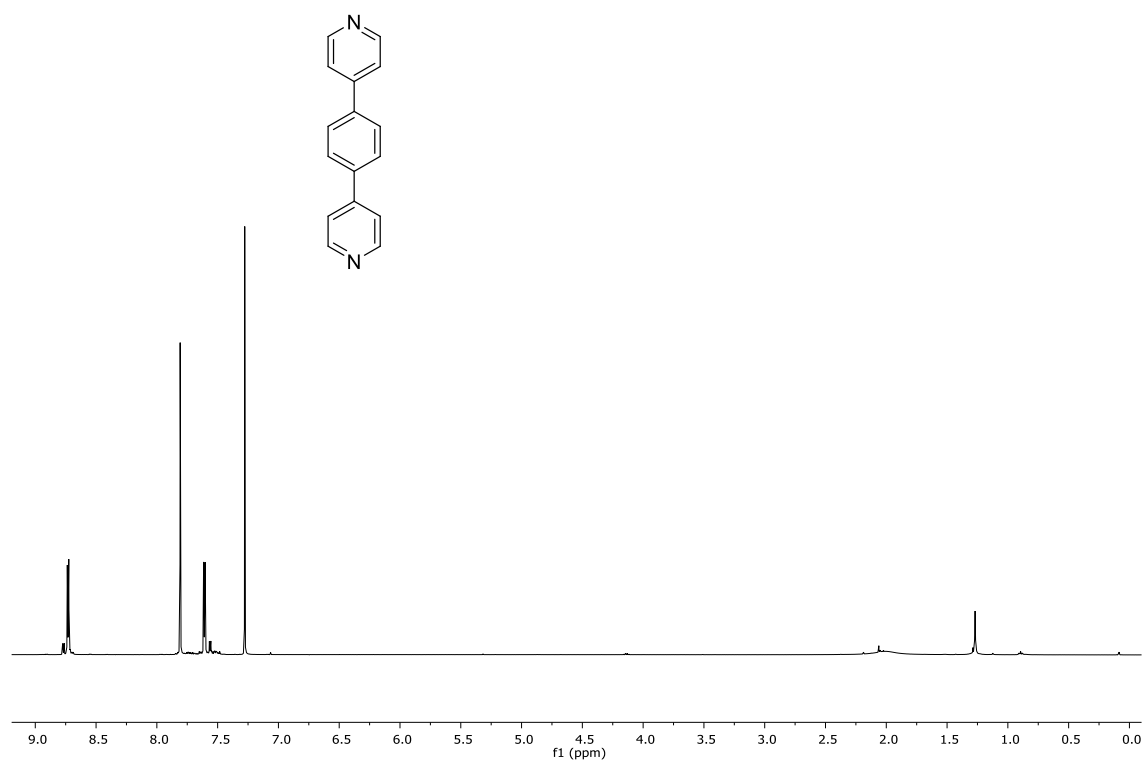


Figura 11: espectro RMN de ^1H de **17** (500MHz, CDCl_3)

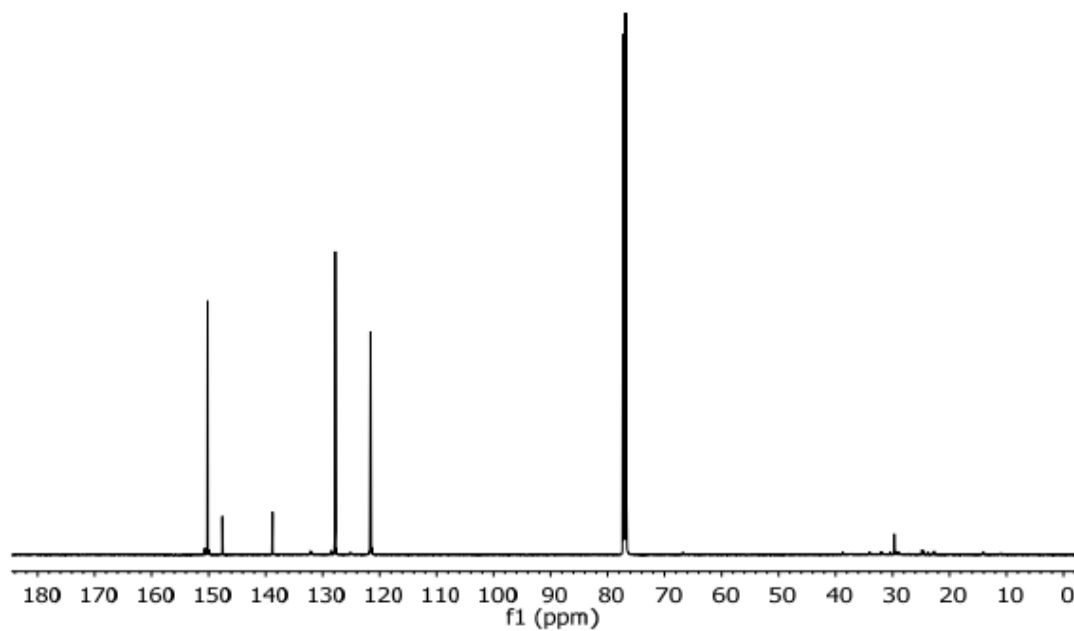


Figura 12: espectro RMN de ^{13}C de **17** (500MHz, CDCl_3)

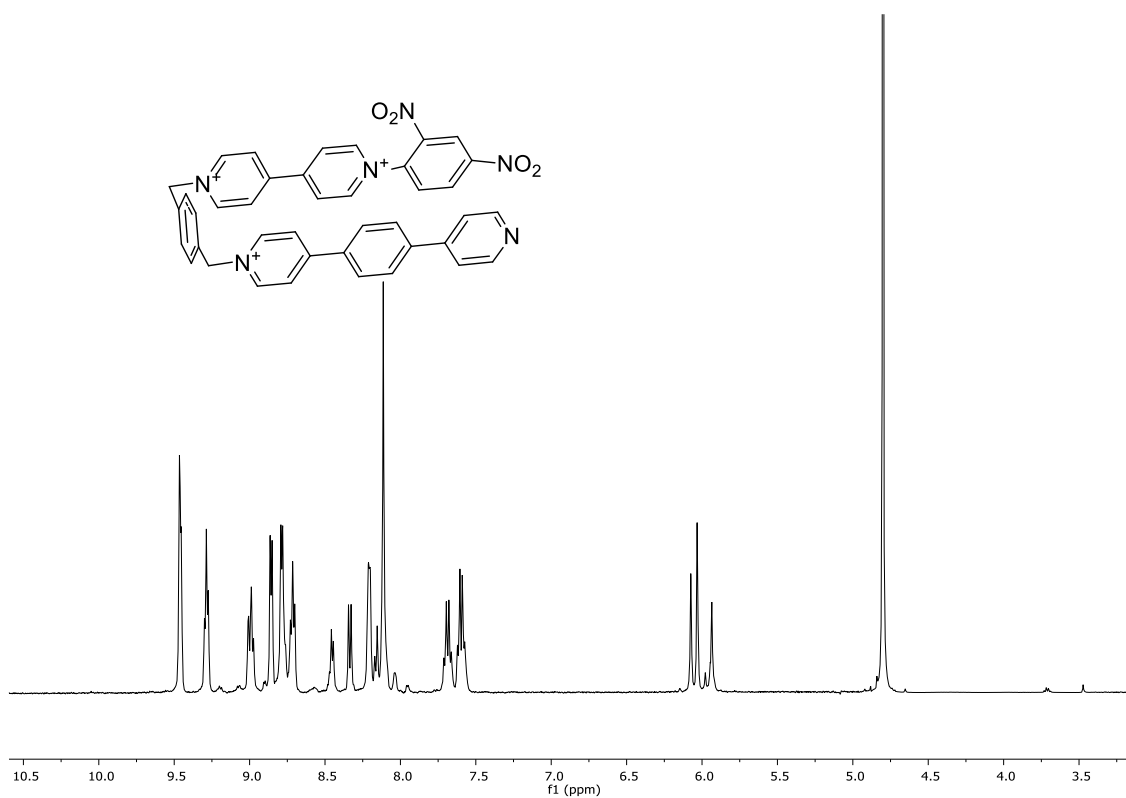


Figura 13: espectro RMN de ^1H de $\text{P3} \cdot \text{Cl} \cdot 2\text{Br}$ (500MHz, D_2O)

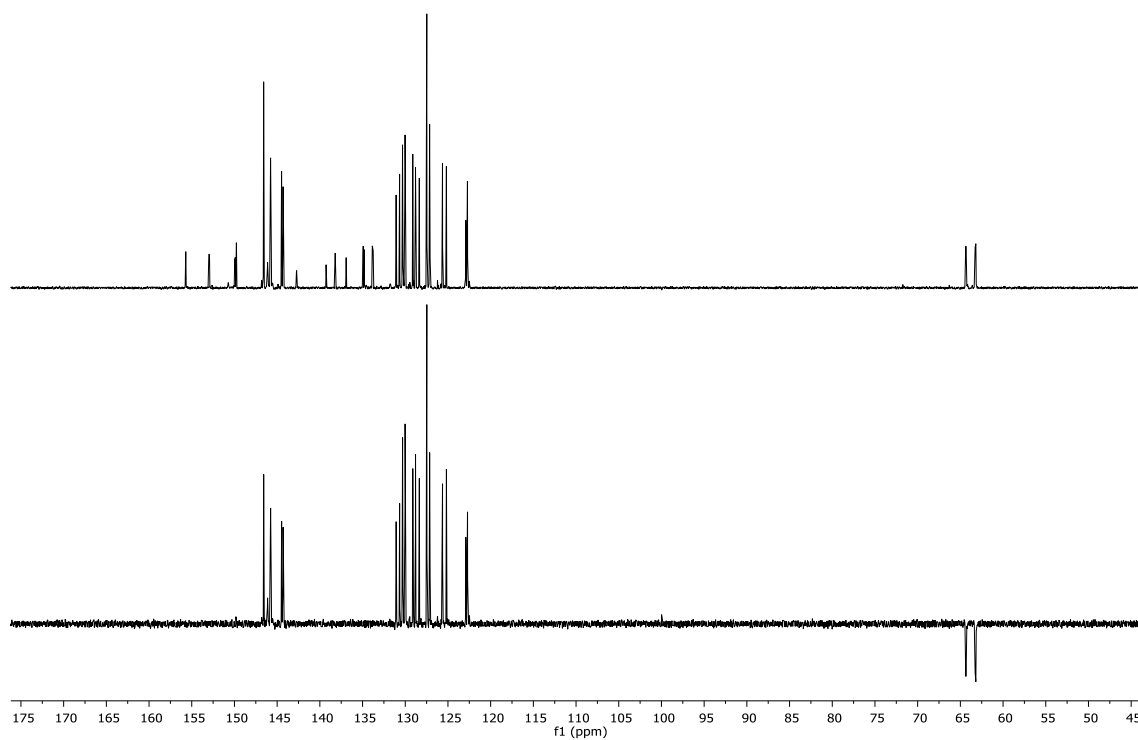


Figura 14: espectro RMN de ^{13}C y DEPT de $\text{P3} \cdot \text{Cl} \cdot 2\text{Br}$ (125MHz, D_2O)

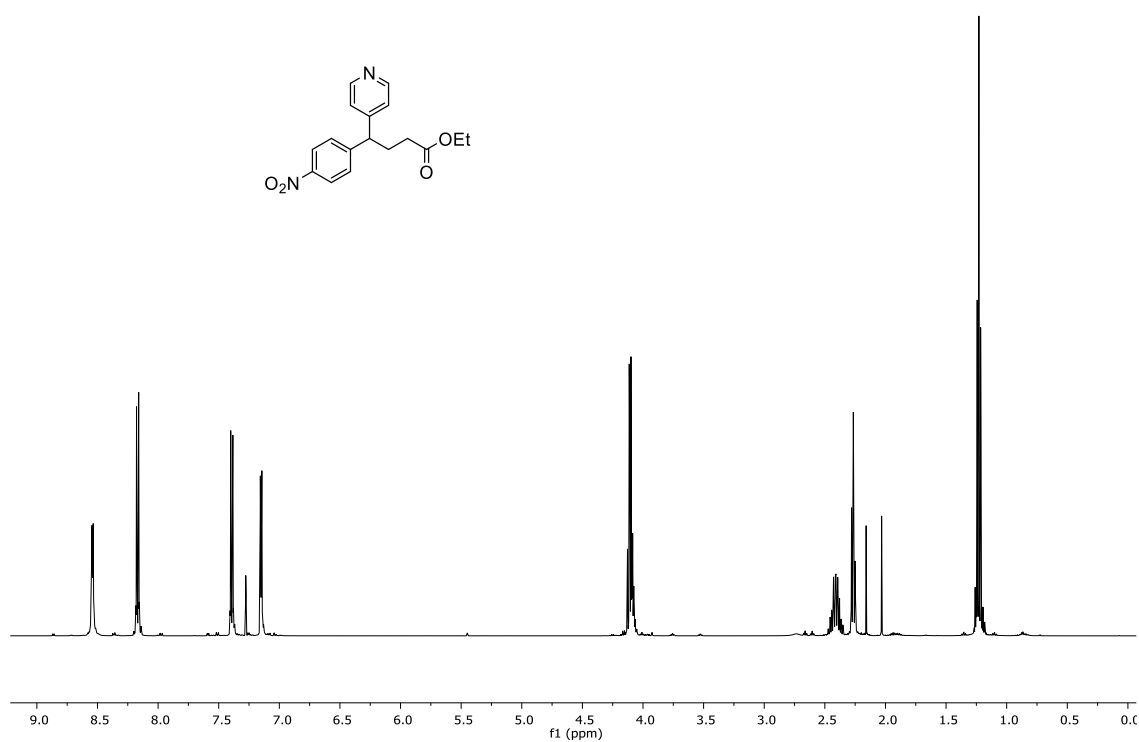


Figura 15: espectro RMN de ¹H de (±)-**10** (500MHz, CDCl₃)

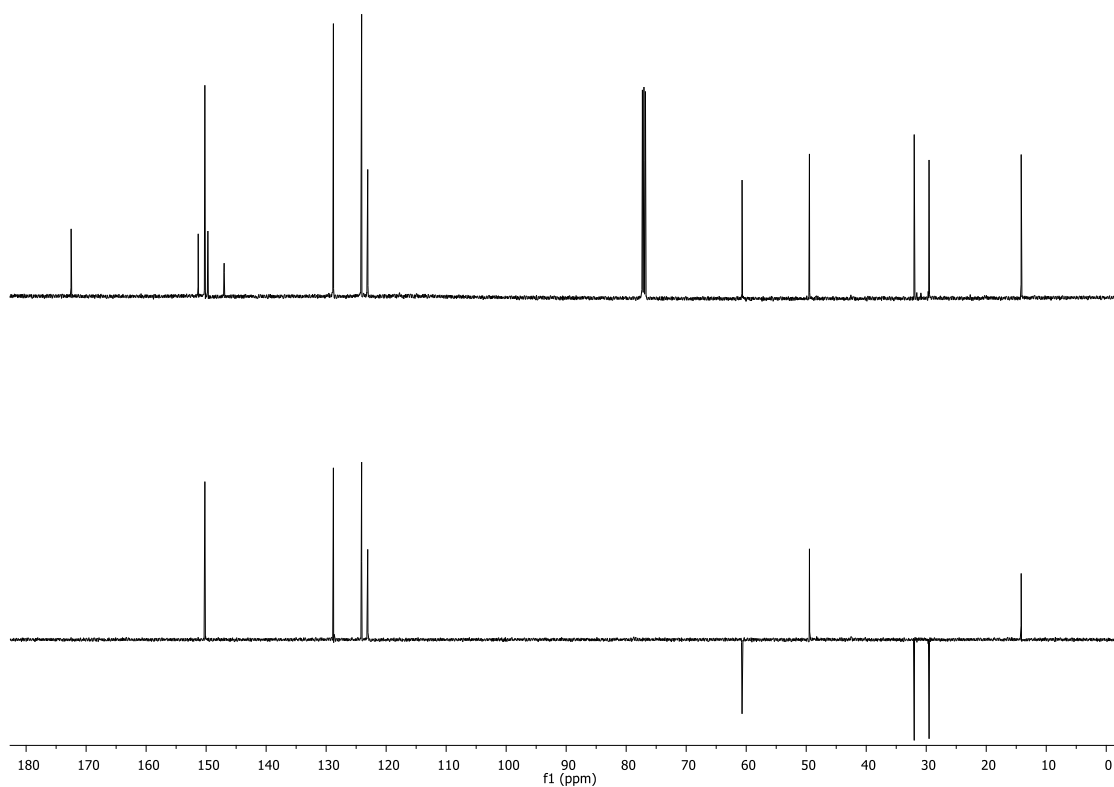


Figura 16: espectro RMN de ¹³C y DEPT de (±)-**10** (125MHz, CDCl₃)

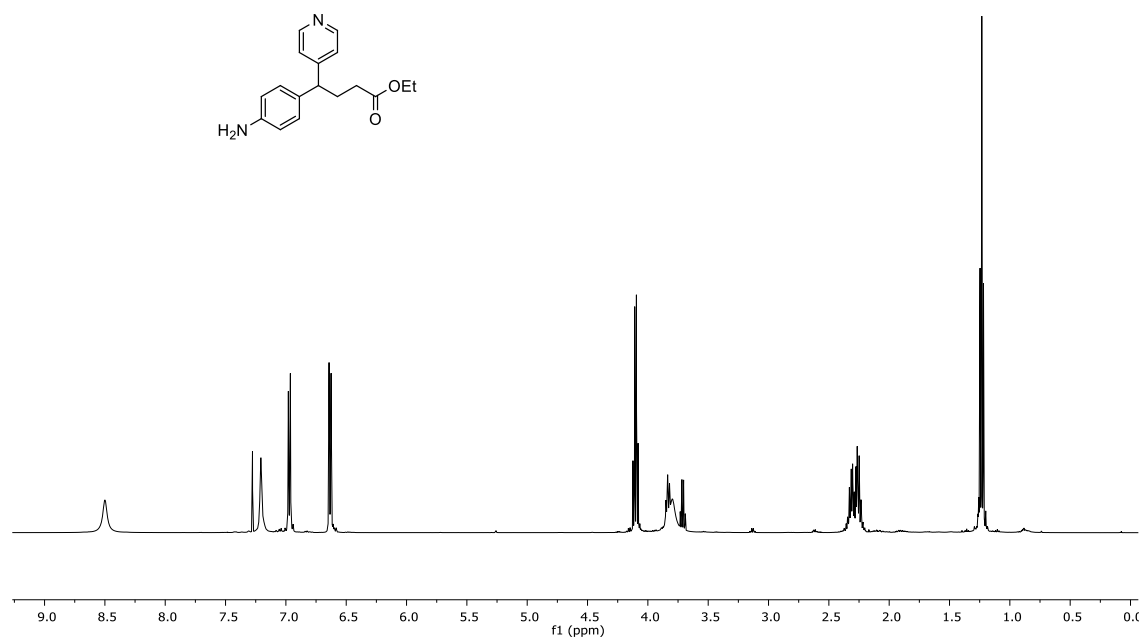


Figura 17: espectro RMN de ^1H de (\pm)-**11** (500MHz, CDCl_3)

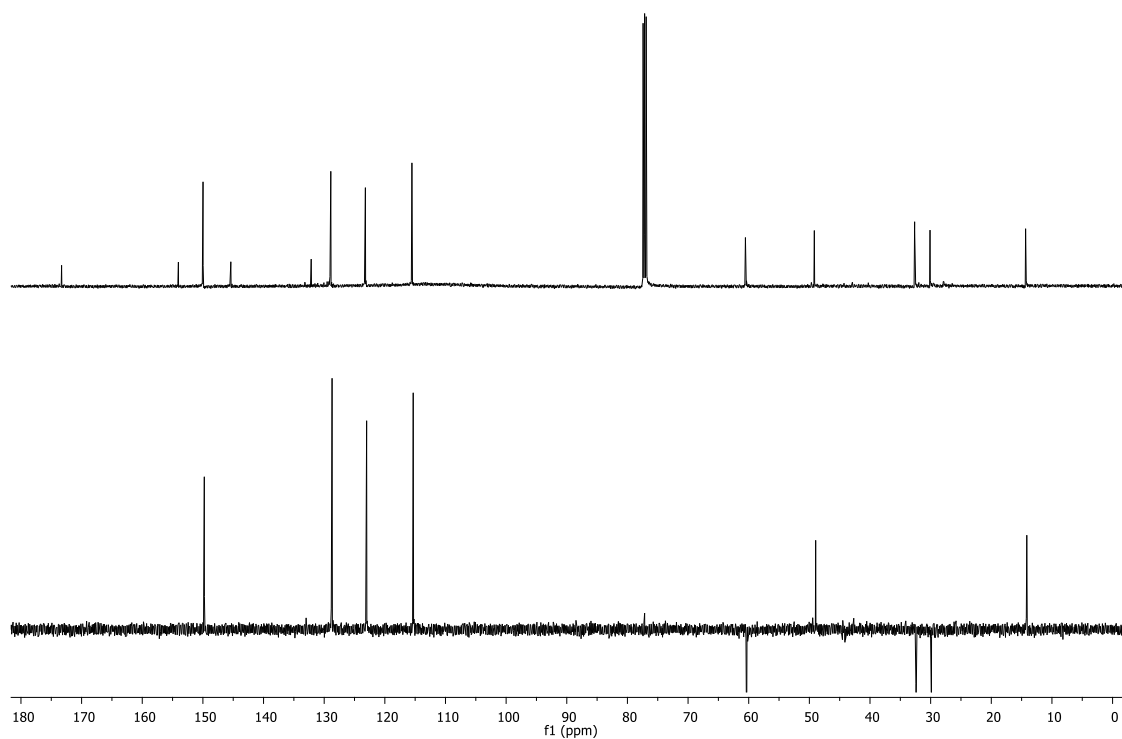


Figura 18: espectro RMN de ^{13}C y DEPT de (\pm)-**11** (125MHz, CDCl_3)

Anexo

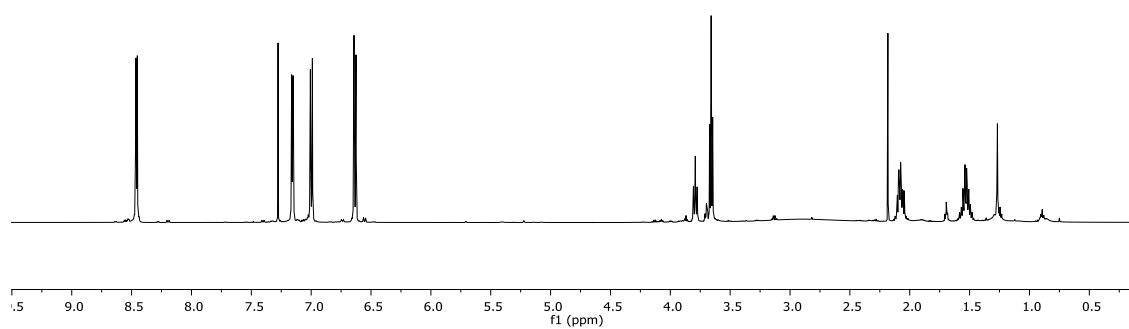
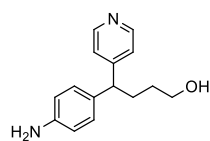


Figura 19: espectro RMN de ¹H de (±)-**12** (500MHz, CDCl₃)

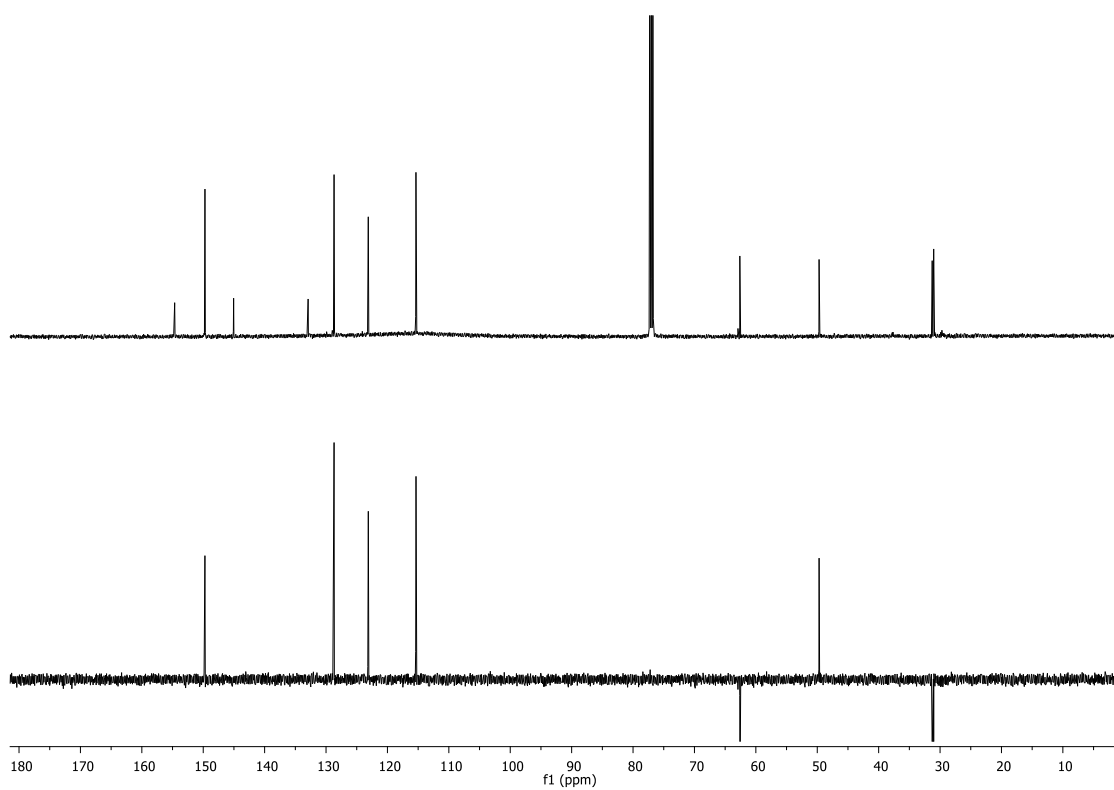


Figura 20: espectro RMN de ¹³C y DEPT de (±)-**12** (125MHz, CDCl₃)

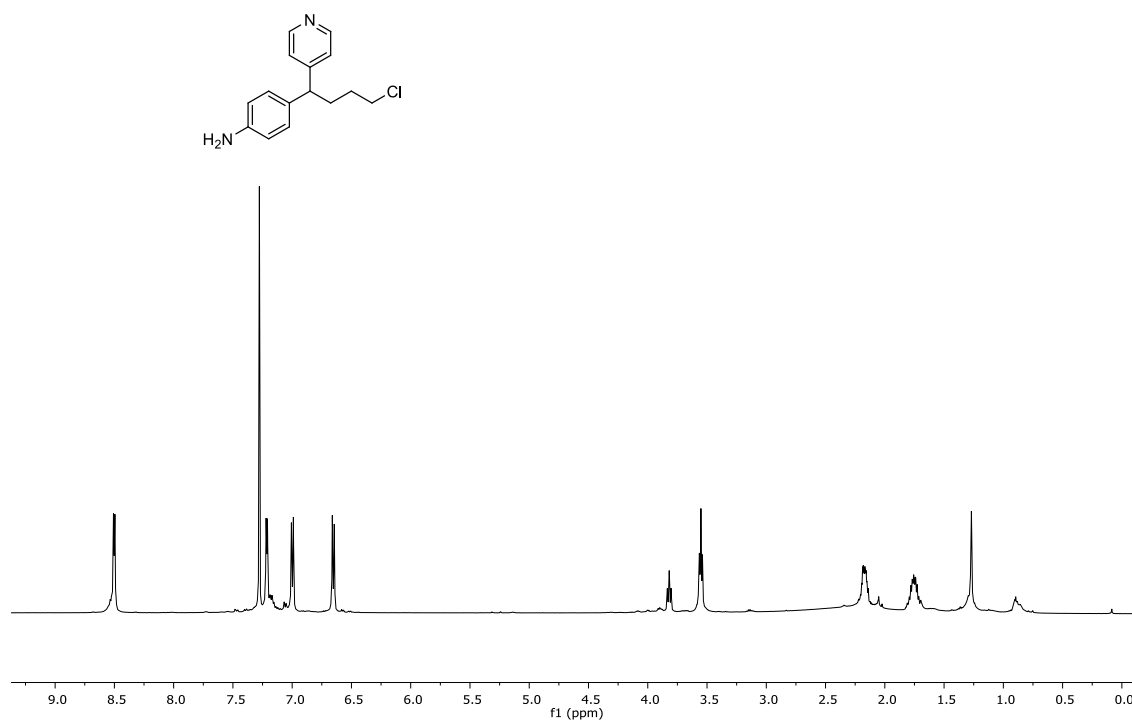


Figura 21: espectro RMN de ¹H de (±)-**13** (500MHz, CDCl₃)

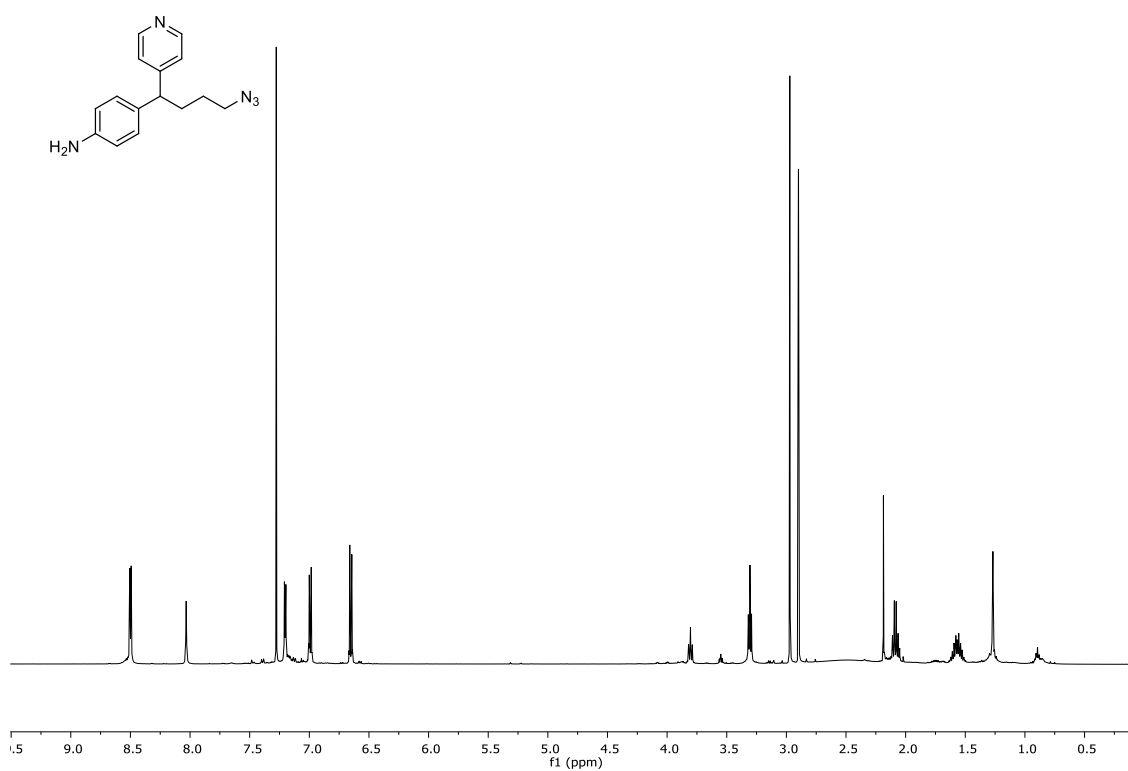


Figura 22: espectro RMN de ¹H de (±)-**14** (500MHz, CDCl₃)

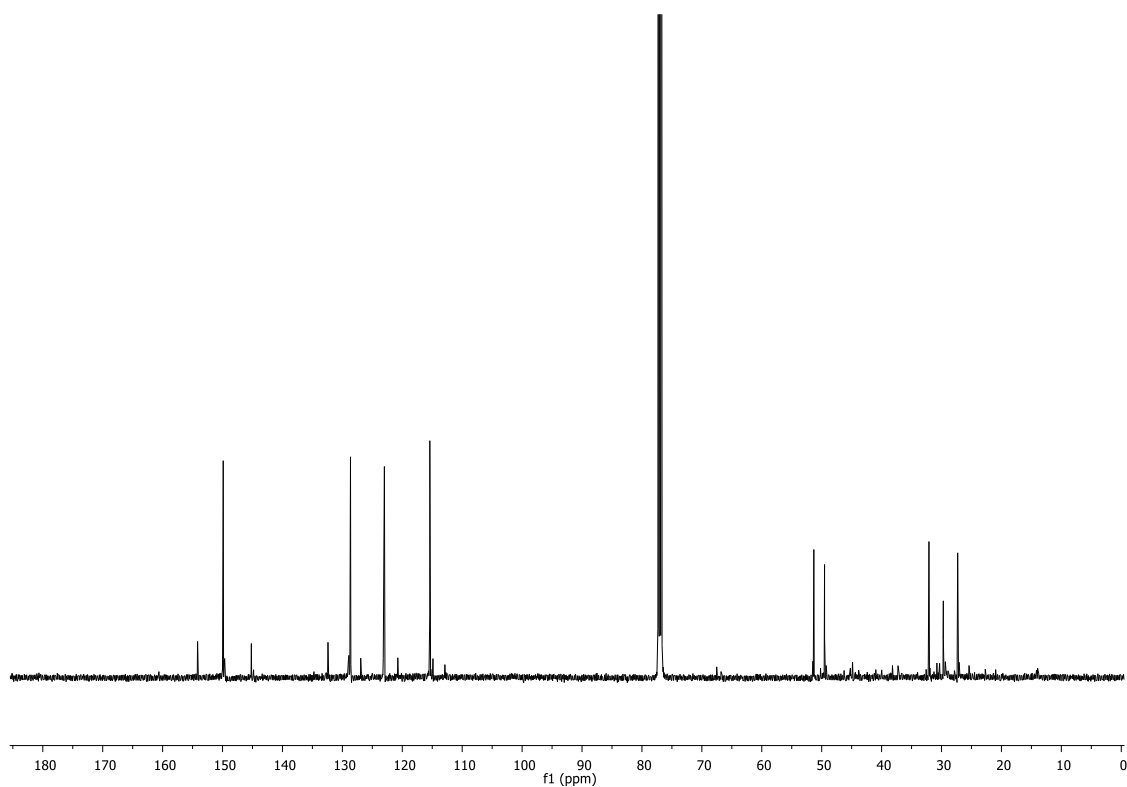


Figura 23: espectro RMN de ^{13}C y DEPT de $(\pm)\text{-14}$ (125MHz, CDCl_3)

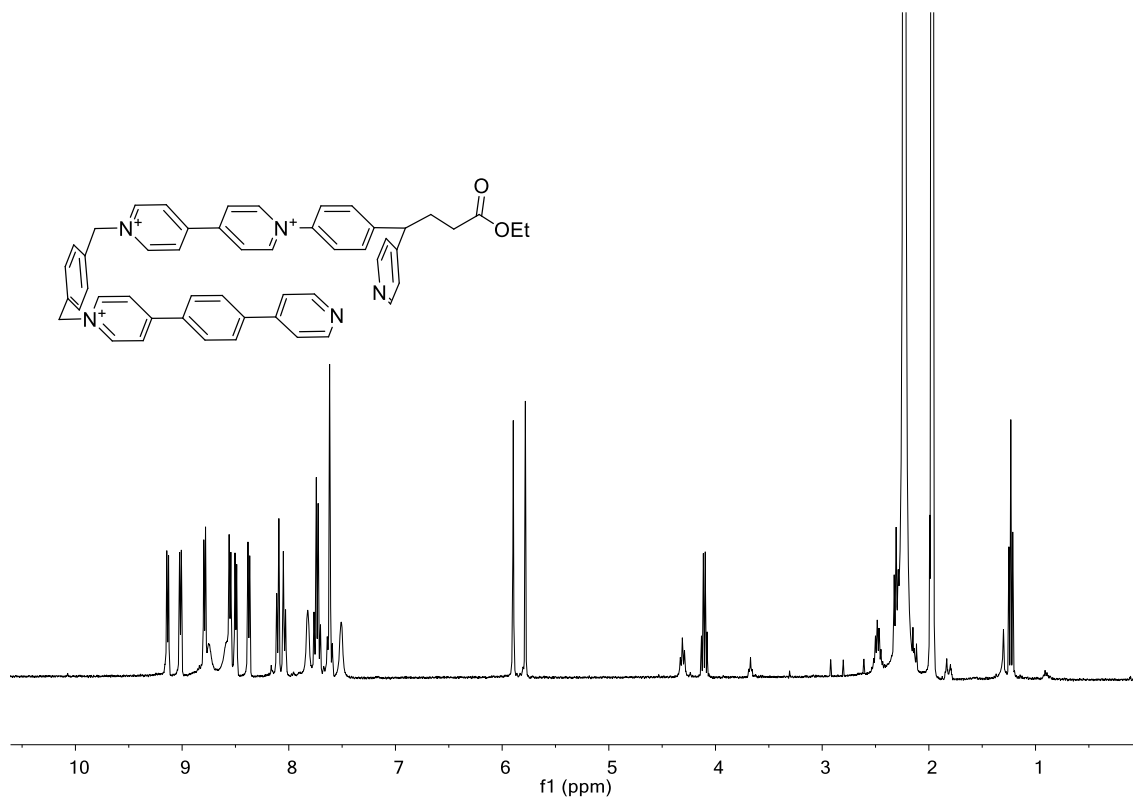


Figura 24: espectro RMN de ^1H de $(\pm) \text{L2} \cdot 3\text{PF}_6$ (500MHz, CD_3CN)

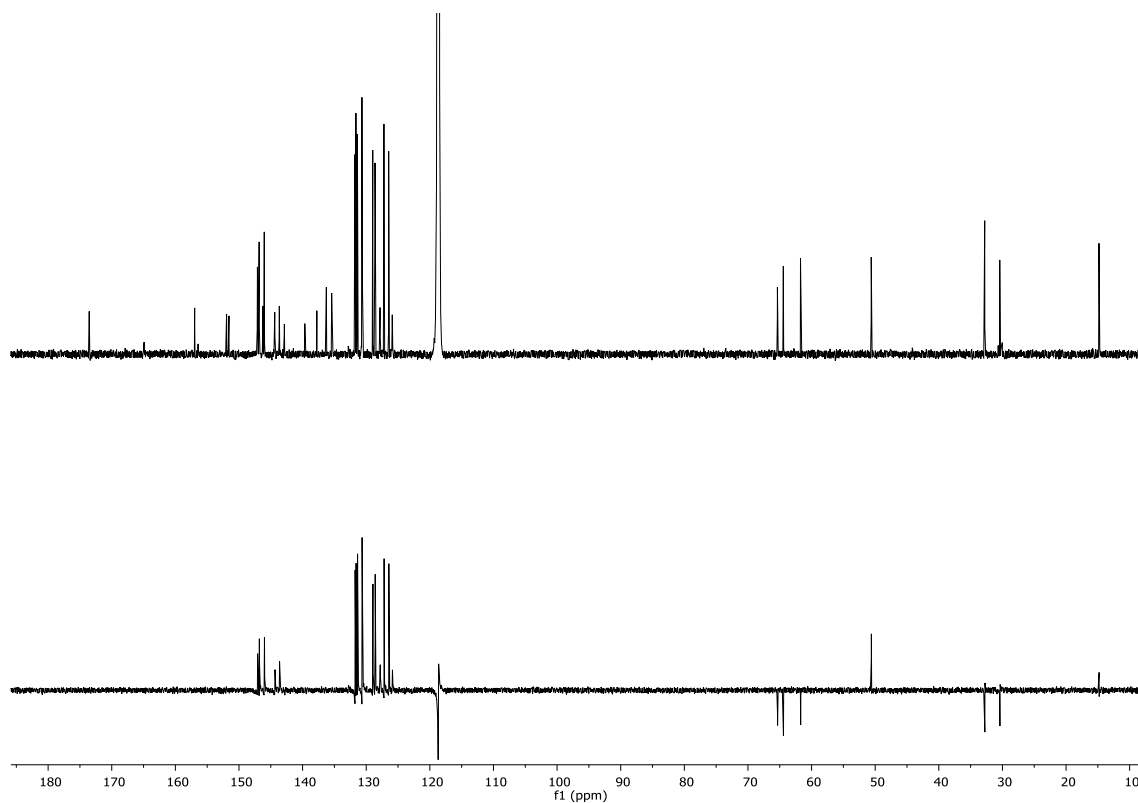


Figura 25: espectro RMN de ^{13}C y DEPT de (\pm) $\text{L2} \cdot 3\text{PF}_6$ (500MHz, CD_3CN)

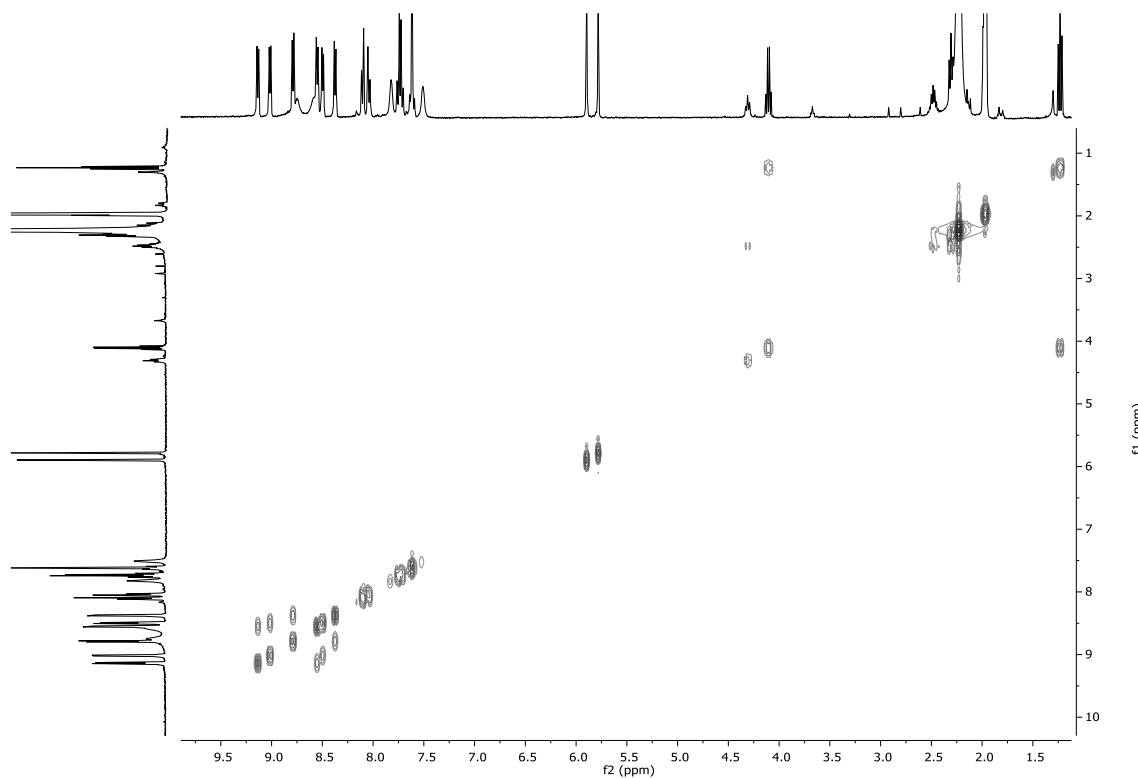


Figura 26: espectro COSY de (\pm) $\text{L2} \cdot 3\text{PF}_6$ (500MHz, CD_3CN)

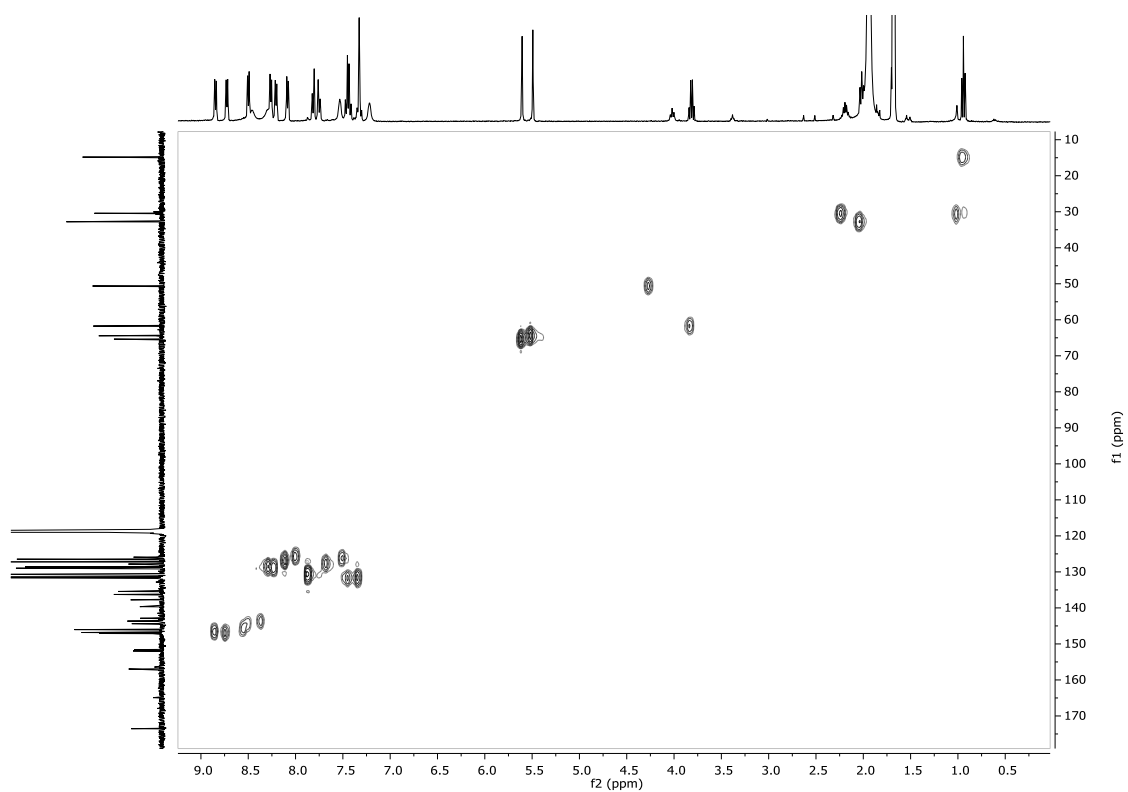


Figura 27: espectro HSQC de (±) **L2**·3PF₆ (500MHz, CD₃CN)

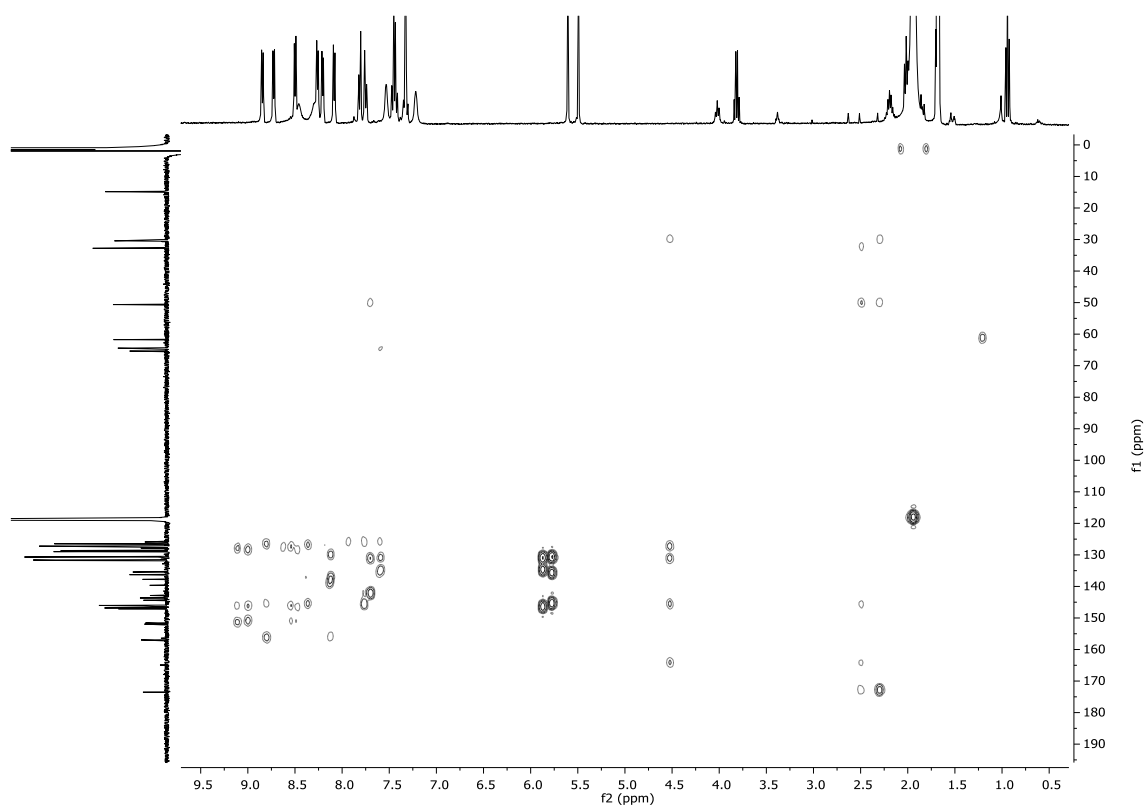


Figura 28: espectro HMBC de (±) **L2**·3PF₆ (500MHz, CD₃CN)

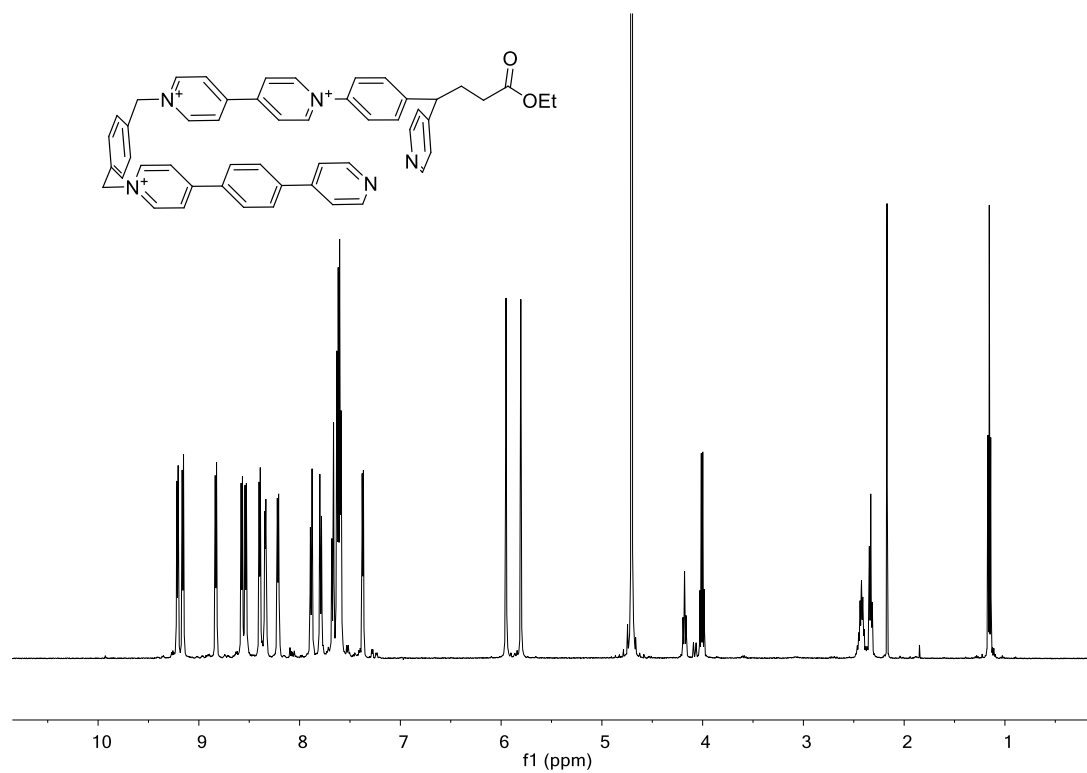


Figura 29: espectro RMN de ^1H de $(\pm) \text{L2} \cdot 3\text{NO}_3$ (500MHz, D_2O)

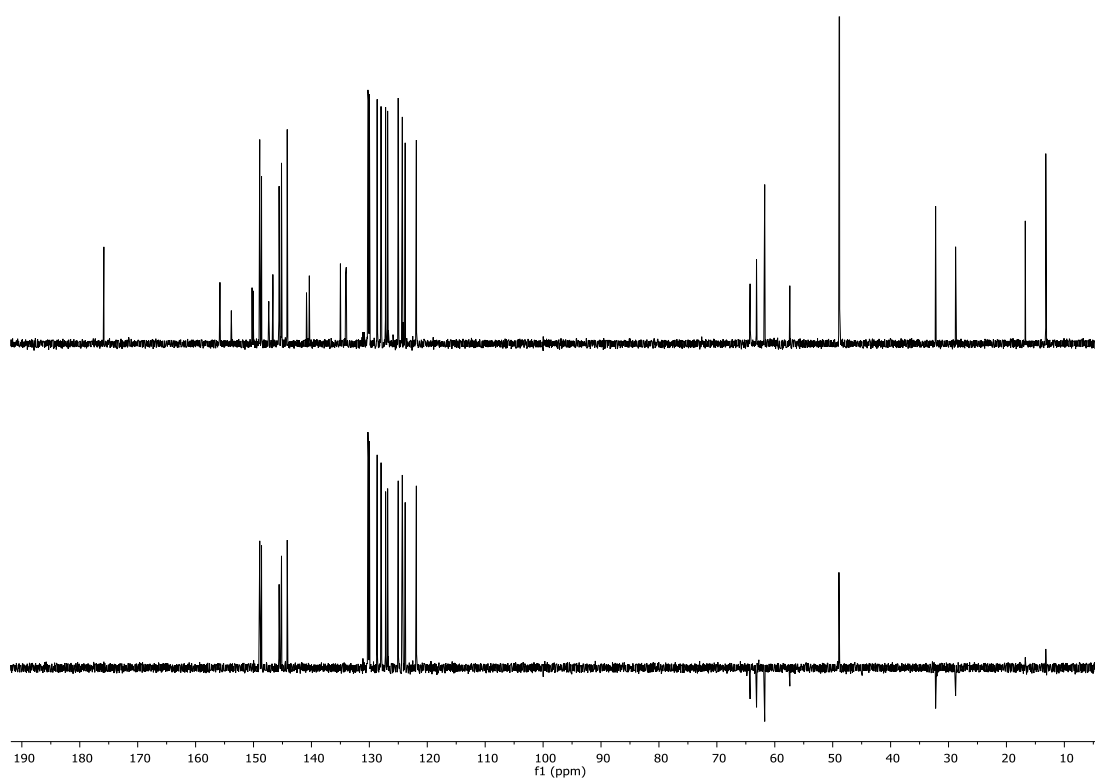


Figura 30: espectro RMN de ^{13}C y DEPT de $(\pm) \text{L2} \cdot 3\text{NO}_3$ (500MHz, D_2O)

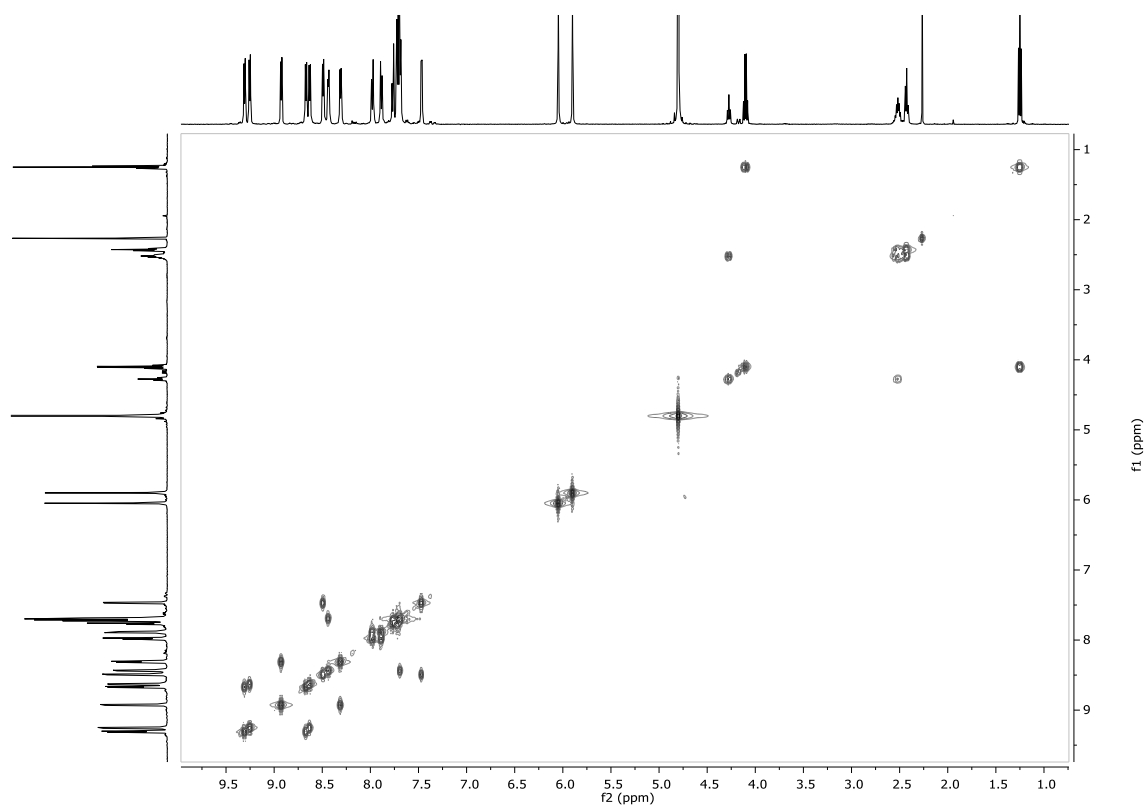


Figura 31: espectro COSY de (±) $\text{L2} \cdot 3\text{NO}_3$ (500MHz, D_2O)

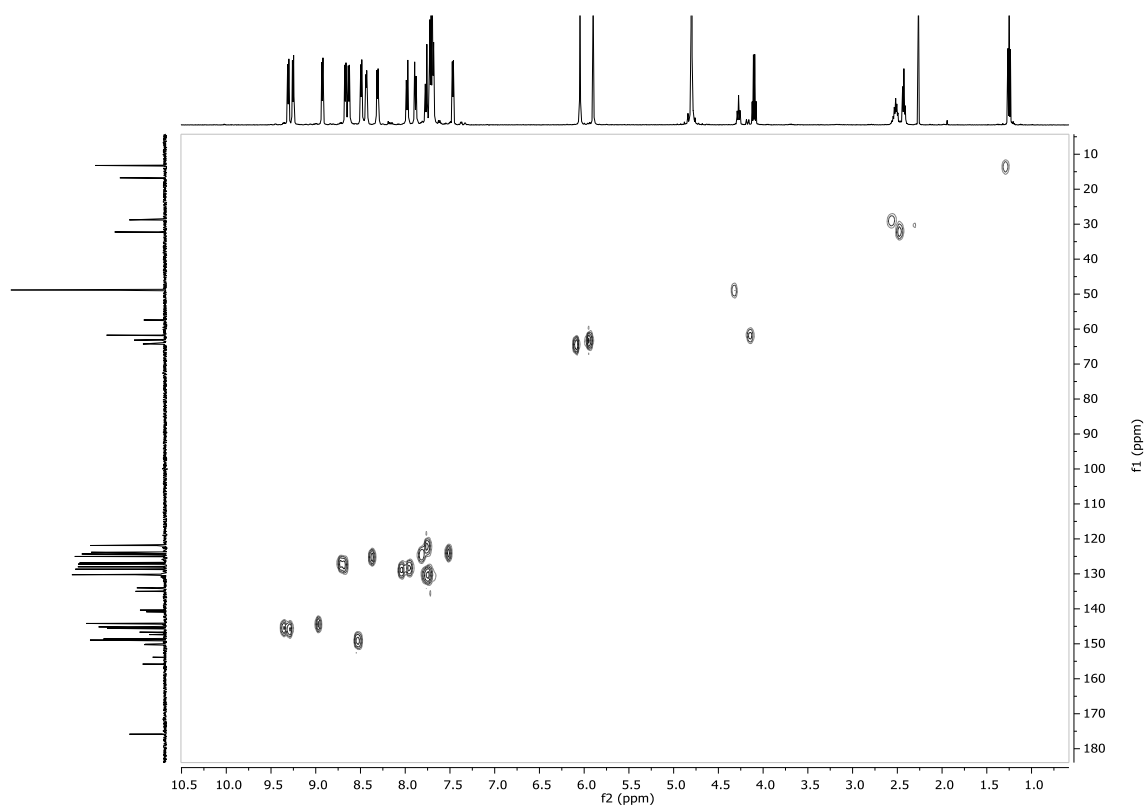


Figura 32: espectro HSQC de (±) $\text{L2} \cdot 3\text{NO}_3$ (500MHz, D_2O)

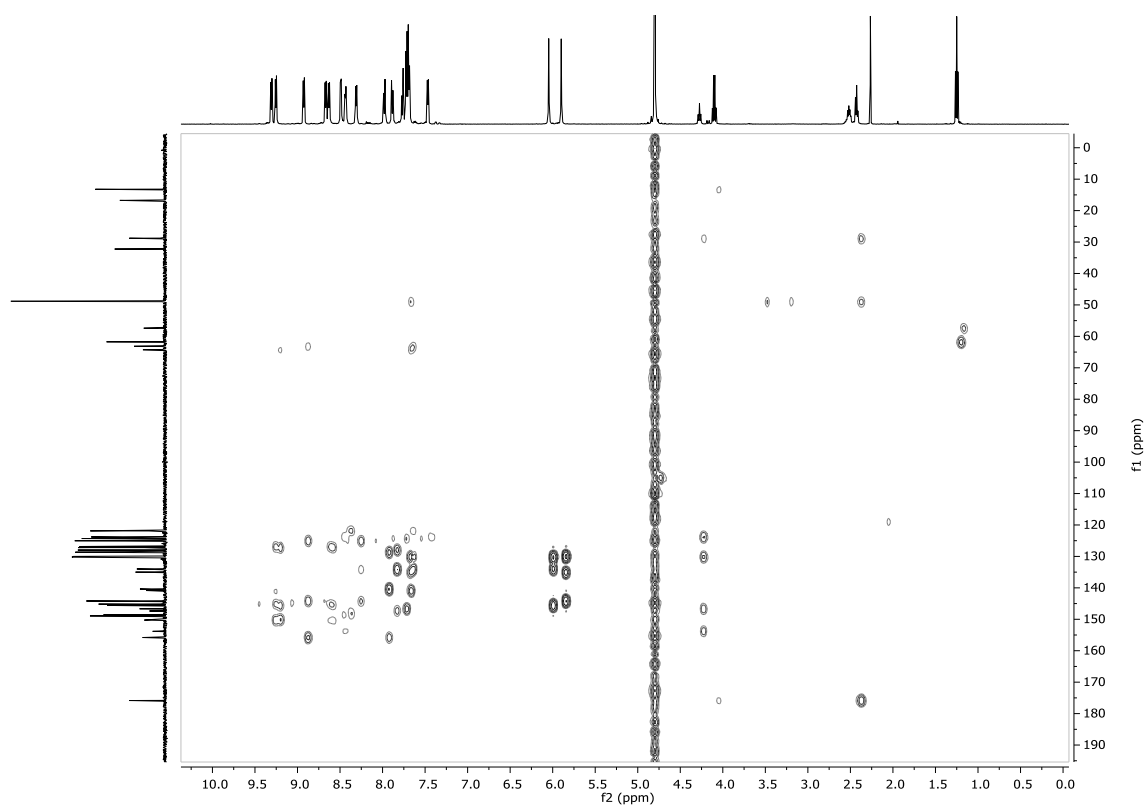


Figura 33: espectro HMBC de (\pm) **L2**·3NO₃ (500MHz, D₂O)

Anexo

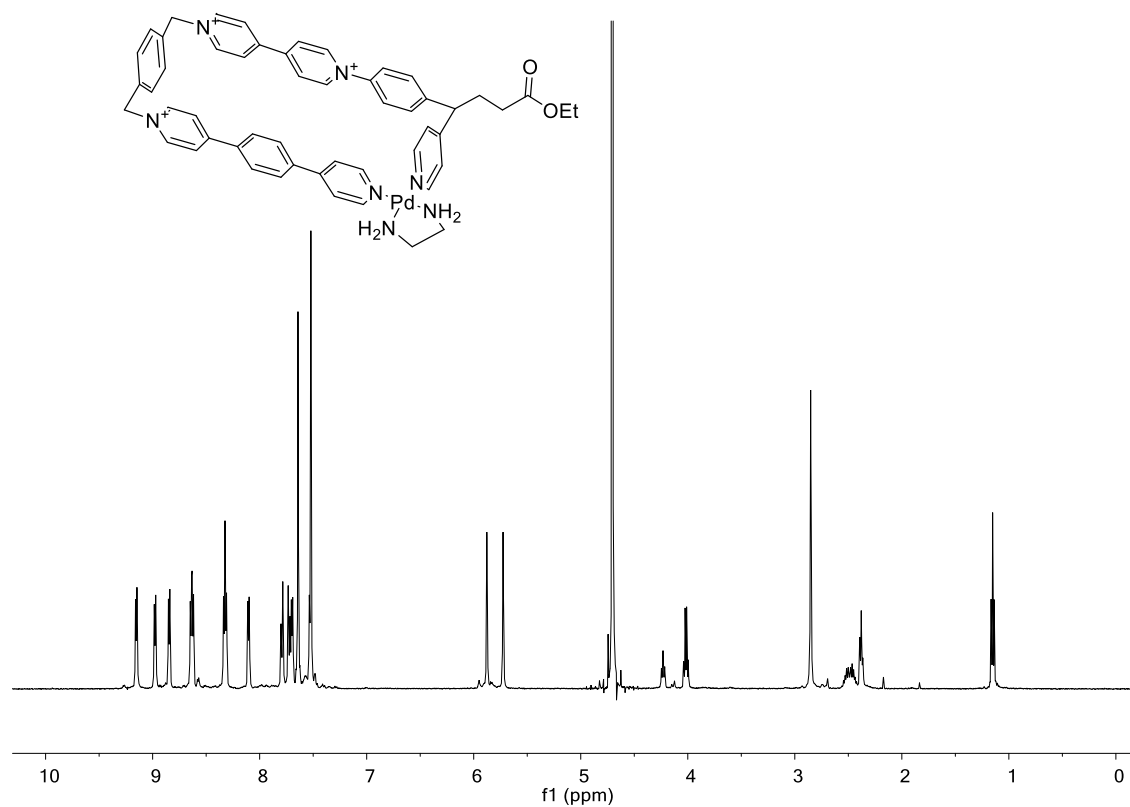


Figura 34: espectro RMN de ¹H de (±) **M2a**·5NO₃ (500MHz, D₂O)

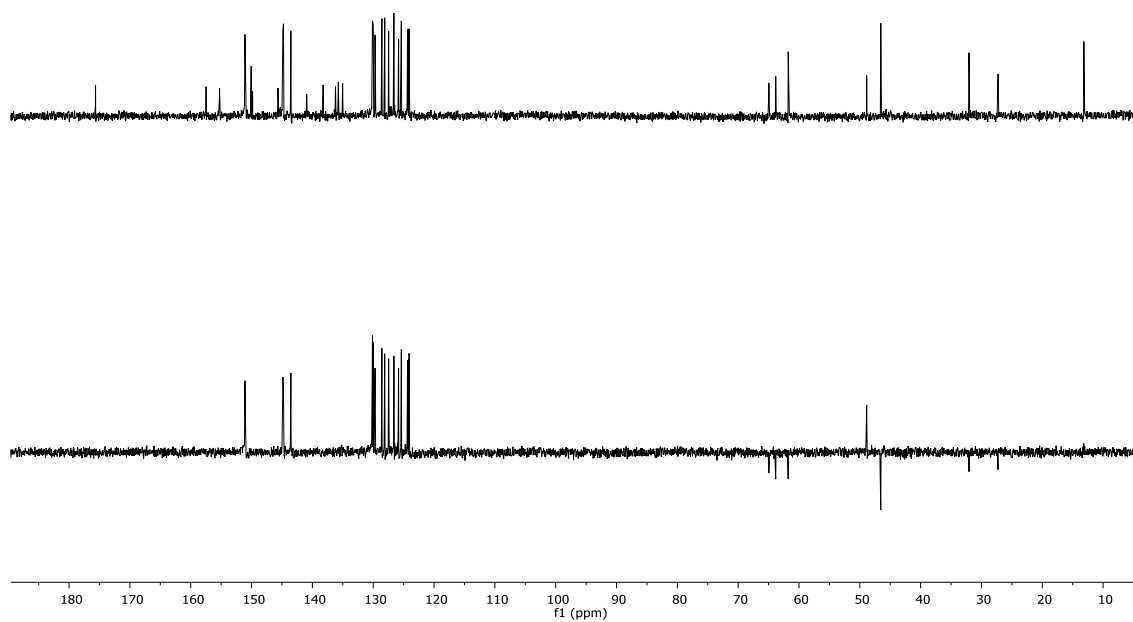


Figura 35: espectro RMN de ¹³C y DEPT de (±) **M2a**·5NO₃ (500MHz, D₂O)

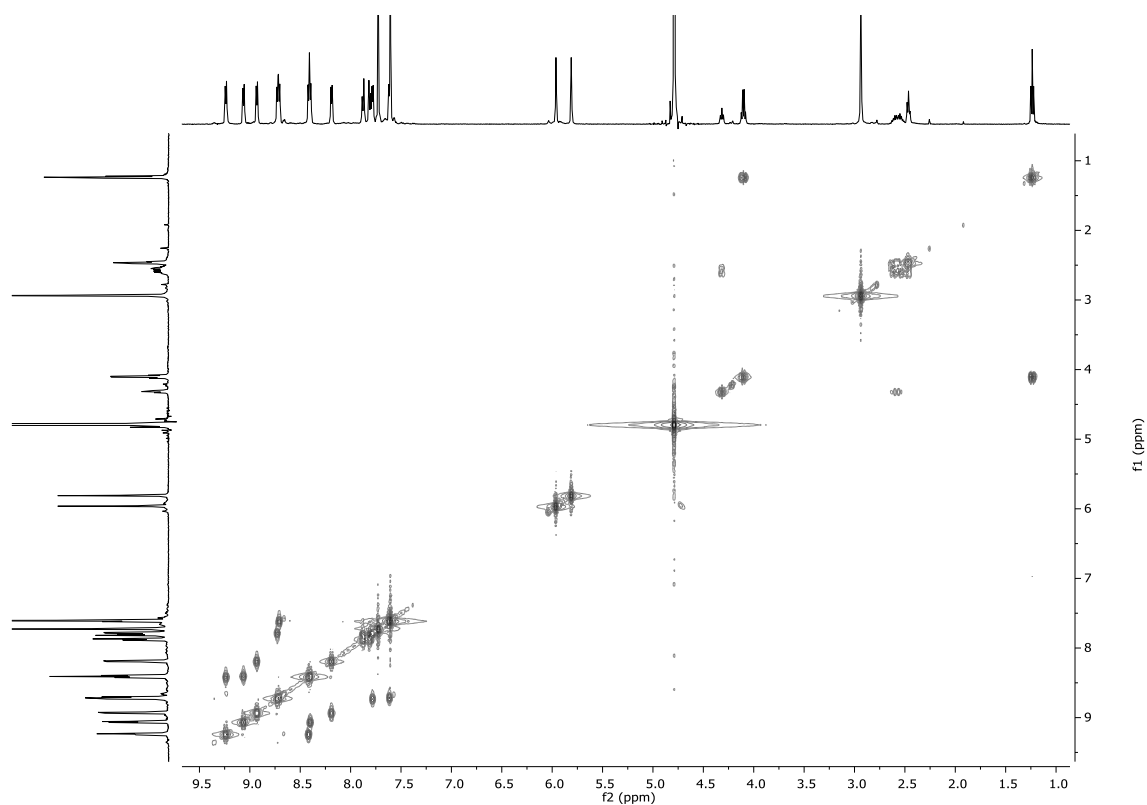


Figura 36: espectro COSY de (±) **M2a**·5NO₃ (500MHz, D₂O)

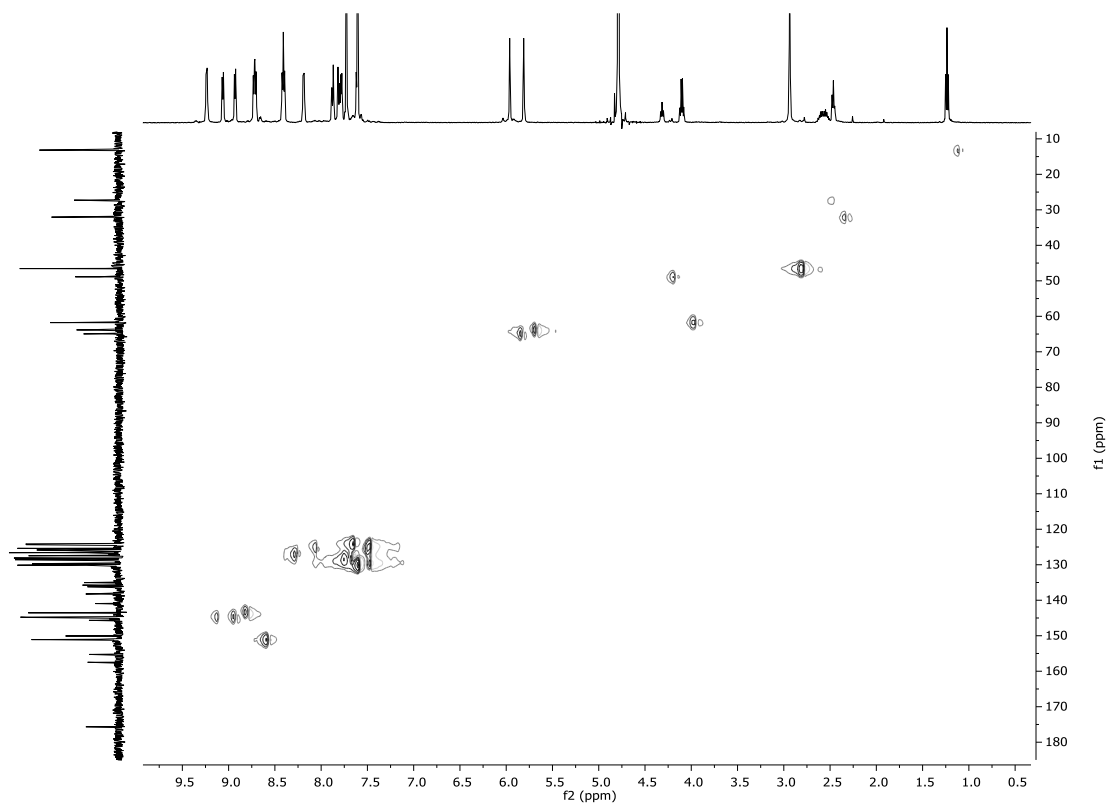


Figura 37: espectro HSQC de (±) **M2a**·5NO₃ (500MHz, D₂O)

Anexo

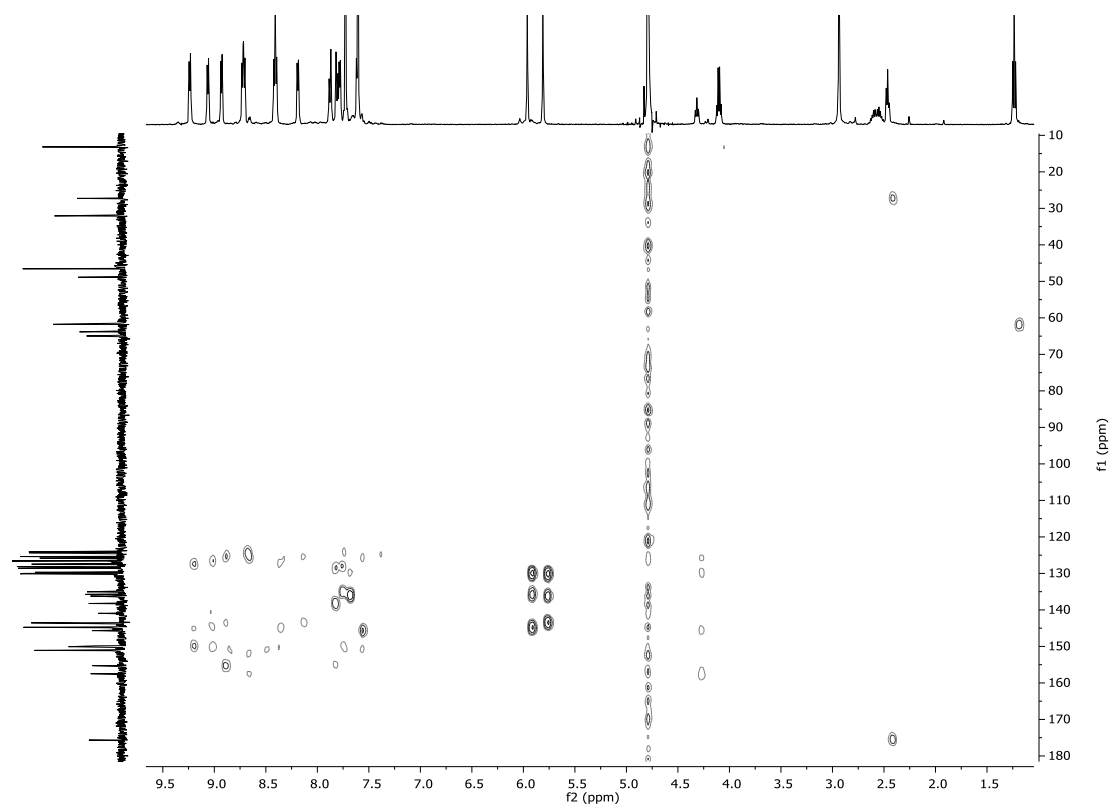


Figura 38: espectro HMBC de (\pm) **M2a**·5NO₃ (500MHz, D₂O)

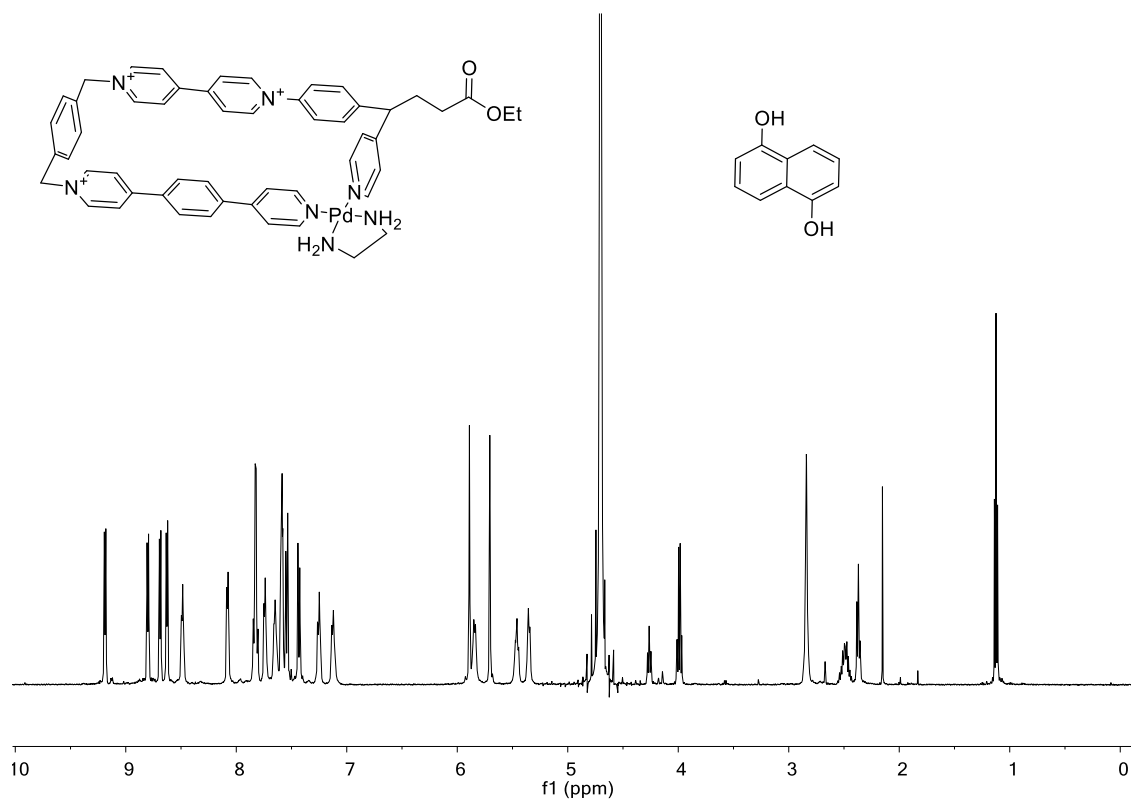


Figura 39: espectro RMN de ^1H de (\pm) **C2a**·5NO₃ (500MHz, D₂O)

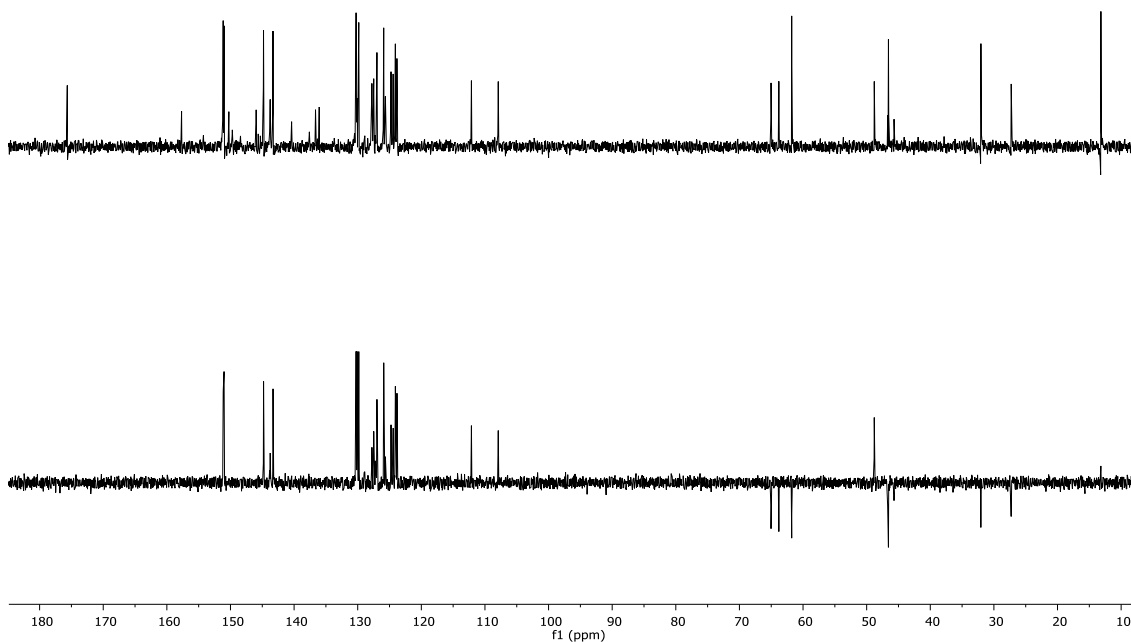


Figura 40: espectro RMN de ^{13}C y DEPT de (\pm) **C2a**·5NO₃ (500MHz, D₂O)

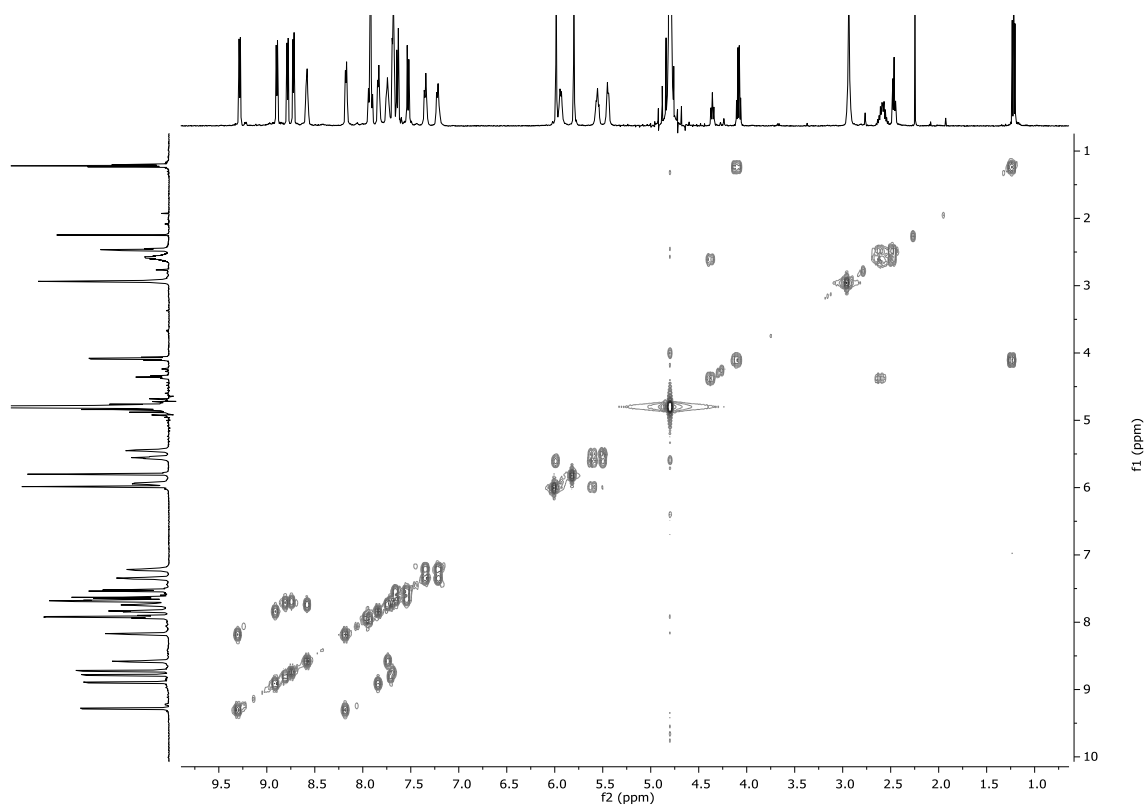


Figura 41: espectro COSY de (±) **C2a**·5NO₃ (500MHz, D₂O)

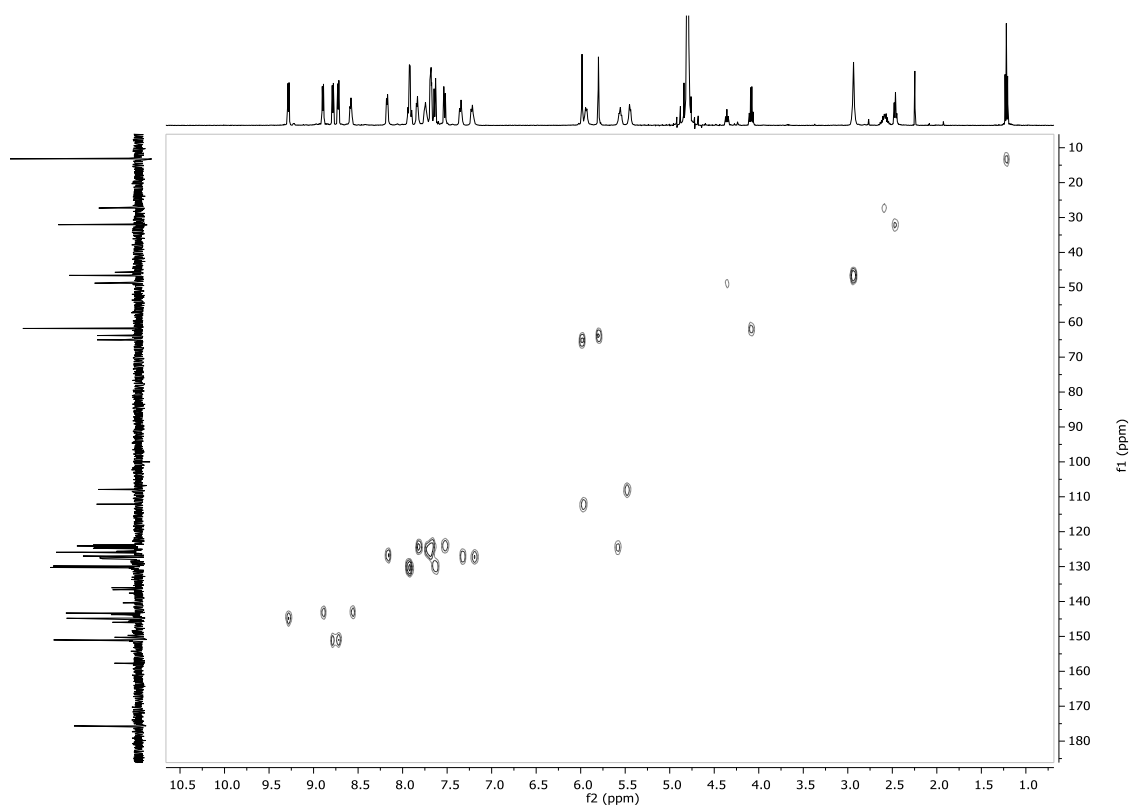


Figura 42: espectro HSQC de (±) **C2a**·5NO₃ (500MHz, D₂O)

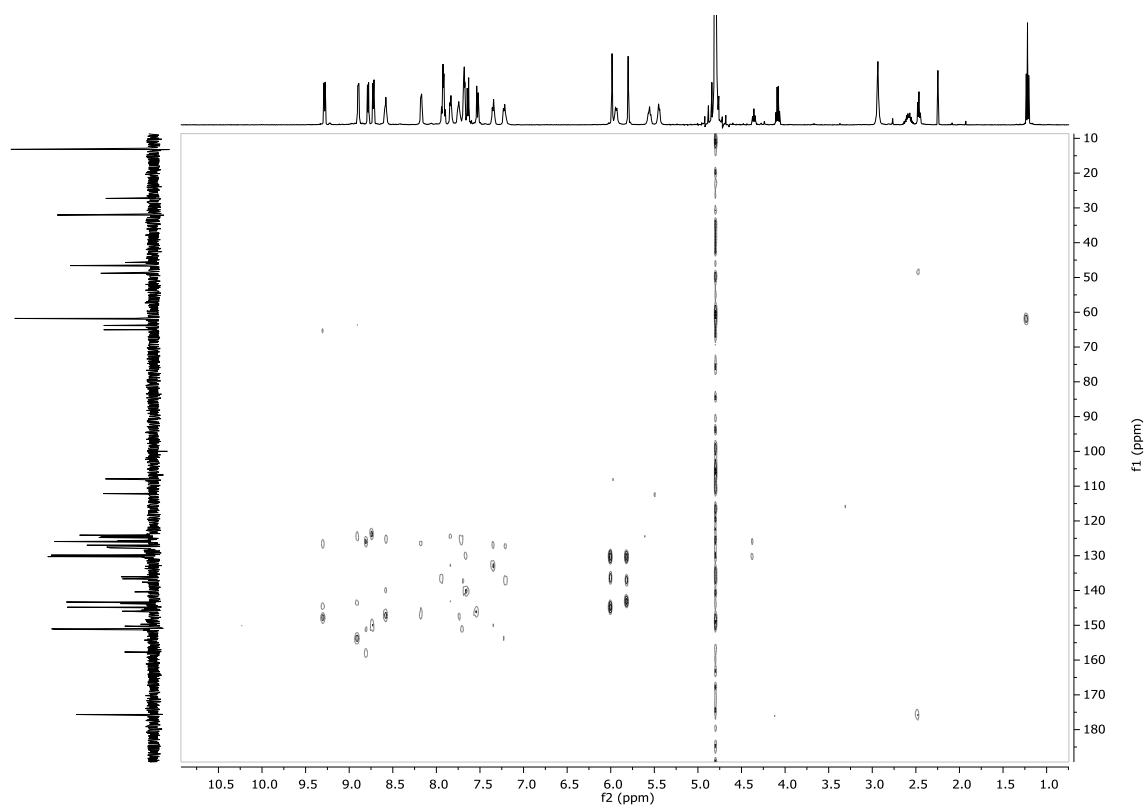


Figura 43: espectro HMBC de (±) **C2a**·5NO₃ (500MHz, D₂O)

Anexo

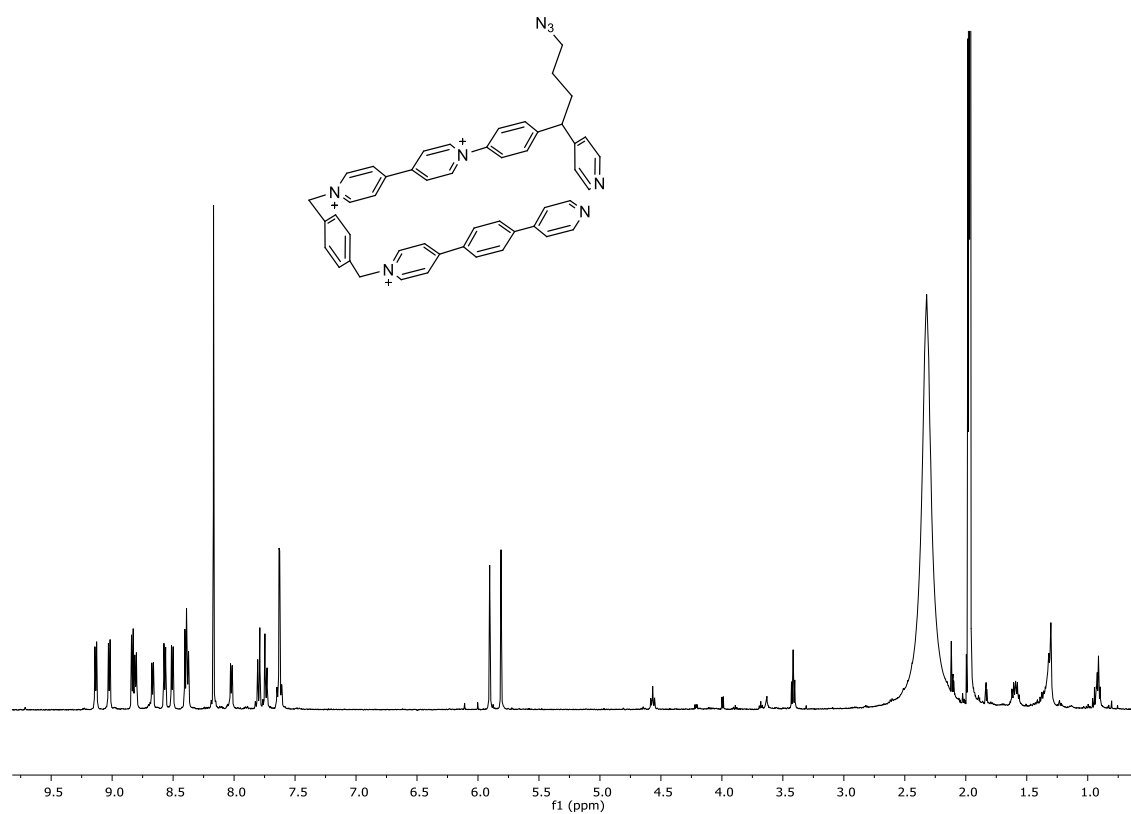


Figura 44: espectro RMN de ^1H (\pm) de $\text{L3} \cdot 3\text{PF}_6$ (500MHz, CD_3CN)

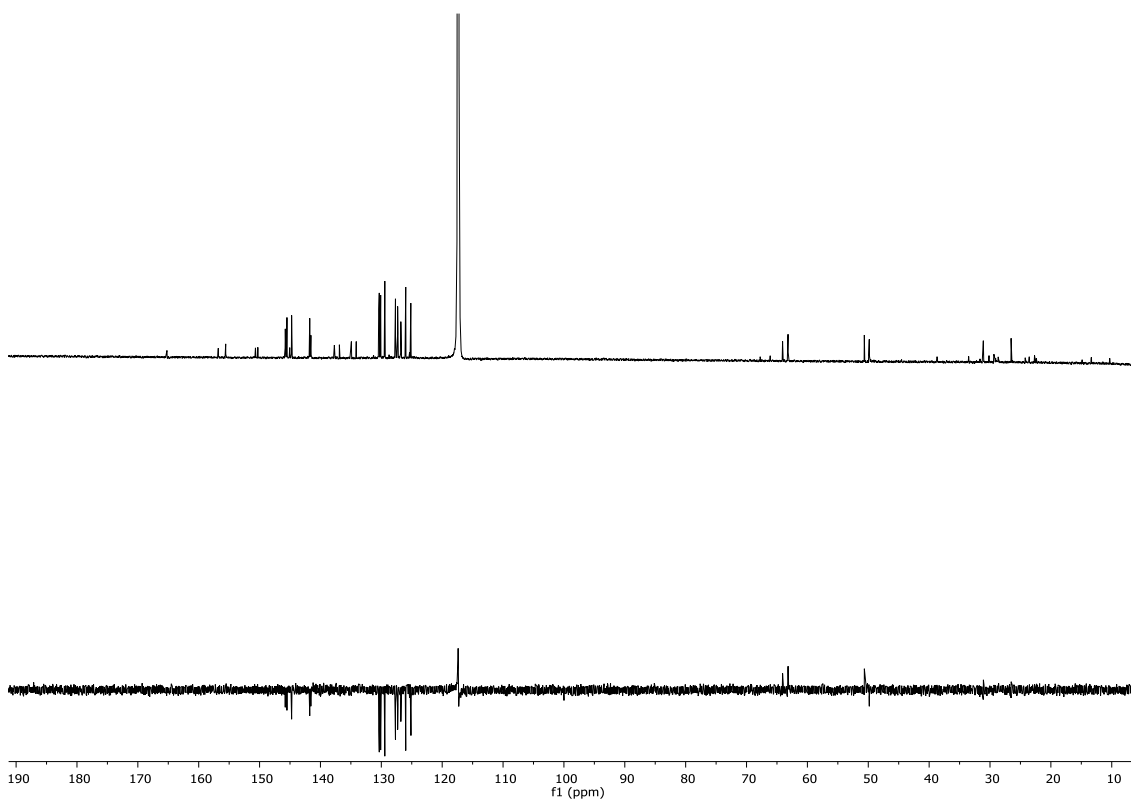


Figura 45: espectro RMN de ^{13}C y DEPT de (\pm) **L3** \cdot 3PF₆ (500MHz, CD₃CN)